



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 21 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 9, 10, 11 y 12 DE NOVIEMBRE DE 2020
SESIÓN EXTRAORDINARIA 20 y 23 DE NOVIEMBRE DE 2020

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Cristián Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarín Madrigal
Diana Milena Calderón Noreña

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

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 19 de 2020 SEMNNIMB
Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 VESSONE 10

Expediente : 20187262
Radicado : 20201147788
Fecha : 24/08/2020
Interesado : Scandinavia Pharma LTDA.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Vilazodona Clorhidrato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

Vessone está indicado en el tratamiento de la Depresión mayor en adultos.

Contraindicaciones:

No use este medicamento:

Si es alérgico (hipersensible) a la Vilazodona o a alguno de los componentes de este medicamento.

Este medicamento no debe ser utilizado por pacientes que reciben o se encuentran dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), incluidos IMAO como linezolid o azul de metileno intravenoso, debido a que existe un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico.

Precauciones y advertencias:

-Si usted tiene pensamientos suicidas o de autolesión. La Vilazodona, así como otros antidepresivos aumentan el riesgo de ideación suicida en niños, adolescentes y adultos jóvenes con Depresión Mayor y otros trastornos psiquiátricos.

-Si ha sufrido manía en el pasado; si tiene un episodio maníaco, contacte con su doctor de inmediato, puede que tenga que suspender el uso de Vilazodona.

-Los ISRN y los ISRS, incluyendo Vilazodona, pueden precipitar el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente mortal. El riesgo aumenta con el uso concomitante de otros fármacos serotoninérgicos (incluidos triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, Tramadol, Triptófano, buspirona, anfetaminas y hierba de San Juan) y con fármacos que deterioran el metabolismo de la serotonina, es decir, los IMAO. Este síndrome también puede ocurrir cuando estos fármacos se usan solos.

Los síntomas de Síndrome serotoninérgico incluyen cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, presión sanguínea lábil, mareo, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), Síntomas neuromuscular (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonía, hiperreflexia, falta de coordinación), convulsiones y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, Vómitos, diarrea).

El uso concomitante de Vilazodona con IMAO está contraindicado. Además no se aconseja



el inicio de Vilazodona en un paciente tratado con IMAO tales como linezolid o azul de metileno intravenoso.

-Si está indicado el uso de otros fármacos serotoninérgicos junto con Vilazodona se debe informar a los pacientes del riesgo aumentado de Síndrome serotoninérgico y controlar los síntomas.

-Los fármacos que interfieren con la inhibición de la receptación de serotonina, incluyendo Vilazodona, aumentan el riesgo de eventos hemorrágicos. El uso concomitante de Aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), otros fármacos antiplaquetarios, Warfarina y otros anticoagulantes pueden aumentar el riesgo.

-En pacientes con trastorno bipolar, el tratamiento de un episodio depresivo con vilazodona u otro antidepresivo puede precipitar un episodio maníaco mixto. Antes de iniciar el tratamiento con vilazodona se debe evaluar a los pacientes en busca de antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía o hipomanía.

-La ganancia de peso está descrita con el uso de Vilazodona debida a un aumento del apetito.

-Si padece diabetes, puede que su médico tenga que ajustarle la dosis de insulina o de otro tratamiento anti-diabético.

-Las reacciones adversas después de la interrupción de los antidepresivos serotoninérgicos, particularmente después de la interrupción abrupta, incluyen: náuseas, sudoración, estado de ánimo disfórico, irritabilidad, agitación, mareos, alteraciones sensoriales (por ejemplo, parestesias, tales como sensaciones de choque eléctrico), temblores, ansiedad, confusión, dolor de cabeza, letargo, labilidad emocional, insomnio, hipomanía, tinnitus y convulsiones.

-Se recomienda reducción gradual de la dosis más que una interrupción abrupta siempre que sea posible.

-Vilazodona no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, por esta razón debe ser prescrito con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones.

-La dilatación pupilar que se produce después del uso de muchos fármacos antidepresivos puede desencadenar glaucoma de ángulo cerrado, por esto se debe evitar el uso en pacientes con esta patología que no están tratados.

-Puede ocurrir descenso de sodio en sangre (hiponatremia) como resultado del tratamiento con ISRN e ISRS, incluyendo Vilazodona. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, lo que puede conducir a caídas. Signos y síntomas asociados con casos más graves y / o agudos incluyen alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte. En pacientes con hiponatremia sintomática, suspender Vilazodona e instituir la intervención médica adecuada. Pacientes de edad avanzada, que toman diuréticos pueden estar en mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e ISRN.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-Si usted padece enfermedades del corazón, ya que no existe experiencia adecuada en pacientes con infarto del miocardio.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.



Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, Vilazodona puede producir efectos no deseados.

Vessone es por lo general bien tolerado.

-Los siguientes efectos adversos se mencionaron en precauciones y advertencias:

Pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes, síndrome de serotoninérgico, mayor riesgo de sangrado, activación de manía o hipomanía, síndrome de abstinencia y convulsiones.

-Los síntomas de la esfera gastrointestinal son los más frecuentemente reportados: diarreas, náuseas, vómitos, sequedad de boca, dolor abdominal, dispepsia.

-A nivel Neurológico se reportan: dolores de cabeza, mareos y parestesias.

-Dentro de los síntomas Psiquiátricos se describen insomnio y pesadillas.

-Fatiga, palpitaciones, artralgias e incremento de peso son otros de los efectos adversos que pueden aparecer.

-A nivel sexual esta descrito: disfunción eréctil con disminución de la libido.

-De forma infrecuente puede aparecer ojo seco, extrasístoles ventriculares, ataques de pánico, hiperhidrosis, sudoración nocturna y migraña.

-En raros casos se han reportado cataratas

-Las reacciones adversas reportadas luego de la comercialización de vilazodona fueron:

Trastornos generales: irritabilidad; Trastornos del sistema nervioso: parálisis del sueño;

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, intento de suicidio, ideación suicida; Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, erupción generalizada, urticaria, erupción por fármacos; Sistema gastrointestinal: pancreatitis aguda.

Interacciones:

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta médica.

-La vilazodona está contraindicada en pacientes que reciben IMAOs, incluyendo IMAOs como el linezolid o azul de metileno intravenoso (ver contraindicaciones).

-Inhibidores de CYP3A4: La dosis de Vilazodona no debe exceder de 20 mg por día cuando se coadministran con inhibidores fuertes del CYP3A4.

-Inductores de CYP3A4: Considere aumentar la dosis de Vilazodona hasta 80 mg una vez al día durante 1 a 2 semanas cuando se usa concomitantemente con inductores del CYP3A4 durante más de 14 días.

-La administración concomitante con otros ISRSS, y medicamentos que intervengan en la neurotransmisión serotoninérgica, tales como Litio o Tramadol, pueden originar un síndrome serotoninérgico. Cuando se administra asociada a otros anti-depresivos puede aumentar los niveles plasmáticos de los mismos, al igual que con Digoxina y anticoagulantes orales.



Administrada junto con otros fármacos que alteren la coagulación, como AAS, warfarina, heparina, puede aumentar el riesgo de sangrado.

Toma de Vessone con los alimentos

-Vessone debe ser tomado con alimentos.

-No es aconsejable la toma de alcohol mientras esté tomando este medicamento.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis habitual de Vessone es de 20 a 40 mg administrados una vez al día con alimentos. Comenzar con una dosis inicial de 10 mg una vez al día durante 7 días, aumentando de a 20 mg una vez al día. La dosis se puede aumentar hasta 40 mg una vez al día después de un mínimo de 7 días entre los aumentos de dosis.

-Antes de iniciar Vessone es importante descartar trastorno bipolar.

Cambio hacia o desde un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa: Deben transcurrir al menos 14 días entre la interrupción de un antidepresivo inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO) y el inicio de vilazodona. Además, deben transcurrir al menos 14 días después de suspender vilazodona y antes de comenzar un antidepresivo IMAO.

Ajustes de dosis con inhibidores o inductores de CYP3A4: Pacientes que reciben inhibidores concomitantes de CYP3A4: Durante el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, claritromicina, voriconazol), la dosis de vilazodona no debe exceder los 20 mg una vez al día. La dosis inicial de vilazodona se puede reanudar cuando se suspende el inhibidor de CYP3A4.

Pacientes que reciben inductores concomitantes de CYP3A4: según la respuesta clínica, considere aumentar la dosis de vilazodona en 2 veces, hasta un máximo de 80 mg una vez al día, durante 1 a 2 semanas en pacientes que toman inductores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampicina) por más de 14 días. Si se suspenden los inductores de CYP3A4, reduzca gradualmente la dosis de vilazodona a su nivel original durante 1 a 2 semanas.

-Cuando suspenda Vessone, reduzca gradualmente la dosis.

Pueden producirse reacciones adversas al suspender vilazodona. Se recomienda una reducción gradual de la dosis en lugar de una interrupción brusca siempre que sea posible.

Vilazodona debe reducirse gradualmente de la dosis de 40 mg una vez al día a 20 mg una vez al día durante 4 días, seguido de 10 mg una vez al día durante 3 días. Los pacientes que toman vilazodona 20 mg una vez al día deben reducirse a 10 mg una vez al día durante 7 días.

No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

No es necesario ajustar la dosis de vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, con filtración glomerular: 15-90 ml / minuto) o la función hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5 -15)

-No se han realizado estudios clínicos sobre su uso en pacientes pediátricos; por consiguiente, la seguridad en pacientes pediátricos no se ha establecido.

-Embarazo y lactancia: Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento. Se



considera a la Vilazodona Categoría C durante el embarazo por atravesar la barrera placentaria, esto significa que su médico debe de evaluar el potencial beneficio frente a los potenciales riesgos para el feto, antes de indicarle tratamiento. Vilazodona se excreta en la leche y puede causar efectos adversos en los niños. Se desaconseja continuar con la lactancia. Usted deberá continuar con la lactancia sólo si es absolutamente necesario y está indicado por su médico tratante. Si se continúa con la lactancia, su médico podrá prescribirle una dosis menor de Vilazodona.

-No es necesario ajustar la dosis de Vilazodona en función del sexo, la función renal (insuficiencia renal leve a grave, FG: 15-90 ml / minuto), o insuficiencia hepática (insuficiencia hepática leve a grave, puntuación de Child-Pugh: 5-15).

-No es necesario ajustar la dosis en los ancianos, pero se recomienda iniciar con dosis bajas debido la mayor afectación de la función renal hepática en este tipo de población.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201147788

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

- **Aportar mayor información del estudio clínico “Efficacy and safety of vilazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled” en el sentido de hacer un análisis directo comparativo de citalopram vs. los dos brazos de vilazodona, puesto que los allegados solamente muestran las diferencias contra el placebo.**
- **Explicar cómo se compara el riesgo del síndrome serotoninérgico con respecto a otros antidepresivos y otros medicamentos que tengan relación con dicho síndrome.**
- **Allegar los resultados de los estudios farmacocinéticos con su producto y en caso que no los haya desarrollado, debe enviar los estudios de bioequivalencia frente al innovador.**
- **Explicar las razones por las cuales el interesado manifiesta que no aplican los estudios preclínicos toxicológicos.**
- **Explicar por qué en el PSUR, pese a que el producto se encuentra registrado en otros países como Uruguay desde 2017, en este documento no se reportan el número de pacientes expuestos al medicamento y su relación con aspectos de eficacia y seguridad. En caso de que no haya sido comercializado, explicar las razones de ello.**

Así mismo, una vez evaluada la versión 1 del PGR del producto Vessone, se solicita realizar:

- **Farmacovigilancia adicional a modo de un estudio fase IV.**
- **Proponer medidas de minimización de riesgos (MMR) adicional tipo Guía para pacientes.**

3.1.1.2 TEGSEDI® INOTERSEN

Expediente : 20169458
Radicado : 20191177518 / 20201155251
Fecha : 02/09/2020

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : PTC Therapeutics Colombia SAS

Composición:

Cada mL contiene 200mg de Inotersen

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

TEGSEDI es indicado para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis mediada por transtiretina hereditaria en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ antes del tratamiento.
- Cociente proteína/creatinina en orina (CPCo) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) antes del tratamiento.
- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73 m².
- Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia

Inotersen se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia. Se deben controlar los recuentos de plaquetas cada 2 semanas durante el tratamiento con Inotersen, y durante 8 semanas tras la interrupción del tratamiento. Las recomendaciones para ajustar la frecuencia de los controles y la administración de Inotersen se especifican en la Tabla 1.

Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan cualquier signo de hemorragia inusual o prolongada (por ejemplo, petequias, hematomas espontáneos, hemorragia subconjuntival, hemorragias nasales), rigidez en el cuello o cefalea atípica severa.

Se debe tener cuidado especial en los pacientes de edad avanzada, los pacientes que toman medicamentos antitrombóticos, antiplaquetarios o medicamentos que pueden reducir el recuento plaquetario, y en los pacientes con antecedentes de hemorragias importantes.

Glomerulonefritis/deterioro de la función renal

Se ha producido glomerulonefritis en pacientes tratados con Inotersen. También, se ha observado deterioro de la función renal en algunos pacientes sin signos de glomerulonefritis.

Se debe controlar el CPCo y la TFGe cada 3 meses o con más frecuencia, según lo indicado desde el punto de vista clínico, en función de los antecedentes de nefropatía crónica y/o amiloidosis renal. Se debe controlar el CPCo y la TFGe durante 8 semanas tras la interrupción del tratamiento. A los pacientes con CPCo mayor o igual a dos veces el límite superior normal, o TFGe < 60 ml/min, confirmada en análisis repetidos, y en ausencia de una explicación alternativa, se les debe controlar cada 4 semanas.

En caso de una disminución de la TFGe $>30\%$, en ausencia de una explicación alternativa, se debe contemplar interrumpir la administración de Inotersen mientras se realiza una evaluación más profunda de la causa.



En caso de $\text{CPCo} \geq 2 \text{ g/g}$ (226 mg/mmol), confirmada en pruebas repetidas, se debe interrumpir la administración de Inotersen mientras se hace una evaluación más extensa para detectar glomerulonefritis aguda. Si se confirma la glomerulonefritis aguda, se debe interrumpir la administración de Inotersen de manera permanente. Si se descarta la glomerulonefritis, se puede retomar la administración si está clínicamente indicado, y después de la mejoría de la función renal.

Si se confirma un diagnóstico de glomerulonefritis, se debe contemplar el inicio temprano de terapia inmunosupresora.

Se debe tener precaución con los medicamentos nefrotóxicos y otros medicamentos que pueden alterar la función renal.

Deficiencia de vitamina A

En función del mecanismo de acción, se espera que el Inotersen reduzca los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo de los niveles normales.

Se deben corregir los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo del límite inferior normal, y cualquier síntoma ocular o signo de deficiencia de vitamina A se debe resolver antes de iniciar la administración de Inotersen.

Los pacientes que reciben Inotersen deben tomar suplementos orales de 3.000 UI de vitamina A por día, aproximadamente, a fin de reducir el riesgo potencial de toxicidad ocular por deficiencia de vitamina A. Se recomienda la derivación para evaluación oftalmológica si los pacientes presentan síntomas oculares coherentes con deficiencia de vitamina A, incluidos: reducción de la visión nocturna o ceguera nocturna, ojos secos persistentes, inflamación ocular, inflamación o ulceración de la córnea, engrosamiento de la córnea, perforación de la córnea.

Durante los primeros 60 días del embarazo, tanto los niveles demasiado elevados como demasiado bajos de vitamina A pueden estar asociados con un aumento del riesgo de malformación fetal. En consecuencia, se debe evitar un embarazo antes del inicio del tratamiento, y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tiene la intención de quedar embarazada, se debe interrumpir la administración de Inotersen y la suplementación de vitamina A, y se deben vigilar los niveles plasmáticos de vitamina A y constatar que estos hayan retornado a los valores normales antes de intentar la concepción.

En caso de un embarazo no planificado, se debe interrumpir la administración de Inotersen. Debido a la vida media prolongada de Inotersen, se puede presentar un déficit de vitamina A incluso después de interrumpir el tratamiento. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la continuación o interrupción de la administración de suplementos de vitamina A durante el primer trimestre de un embarazo no planificado. Si se continúa la suplementación de vitamina A, la dosis diaria no debe exceder las 3000 UI por día, dada la falta de datos que respalden dosis más elevadas. Posteriormente, se debe reanudar la suplementación de 3000 UI de vitamina A por día en el segundo y el tercer trimestre si los niveles plasmáticos de retinol todavía no han retornado a valores normales, debido al aumento del riesgo de deficiencia de vitamina A en el tercer trimestre.

Se desconoce si la suplementación de vitamina A en el embarazo será suficiente para prevenir la deficiencia de vitamina A si la mujer embarazada sigue recibiendo Inotersen. Sin embargo, es improbable que aumentar la suplementación de vitamina A a más de 3000 UI por día durante el embarazo corrija los niveles plasmáticos de retinol dado el mecanismo de acción del Inotersen, y puede resultar perjudicial para la madre y el feto.

Control del hígado

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deben medir las enzimas hepáticas a los 4 meses del inicio del tratamiento con Inotersen, y a posteriori, de manera anual o con mayor frecuencia según esté clínicamente indicado, a fin de detectar casos de insuficiencia hepática.

Rechazo de trasplante hepático

En los estudios clínicos, inotersen no se estudió en pacientes sometidos a trasplante hepático. En pacientes tratados con inotersen se notificaron casos de rechazo de trasplante hepático. Durante el tratamiento con inotersen, en los pacientes debe controlarse la aparición de signos y síntomas de rechazo del trasplante. En los pacientes que desarrollan rechazo del trasplante hepático durante el tratamiento, debe considerarse la discontinuación de inotersen.

Precauciones previas al inicio de la administración de Inotersen

Antes del tratamiento con Tegsedí se debe medir el recuento de plaquetas, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), el cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo) y las enzimas hepáticas.

En algunos pacientes se pueden producir incrementos transitorios en los niveles de CRP y plaquetas tras el inicio de la administración de Inotersen. Esta reacción por lo general se resuelve de manera espontánea después de unos días de tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas de forma más frecuente durante el tratamiento con Inotersen fueron eventos relacionados con reacciones en la zona de inyección (50,9%). Otras reacciones adversas notificadas de forma más frecuente con Inotersen fueron náuseas (31,3%), anemia (27,7%), cefalea (23,2%), pirexia (19,6%), edema periférico (18,8%), escalofríos (17,9%), vómitos (15,2%), trombocitopenia (13,4%) y recuento de plaquetas disminuido (10,7%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas al medicamento (RAM) enumeradas según la clasificación por órganos o sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órgano o sistema, los RAM están ordenados por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$).

Tabla 2. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos



Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia Recuento de plaquetas disminuido	Eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática Hipotensión Hematoma
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Náuseas	
Trastornos hepatobiliares		Transaminasas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción
Trastornos renales y urinarios		Glomerulonefritis Proteinuria Fallo renal Lesión renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Escalofríos Reacciones en la zona de inyección Edema periférico	Enfermedad similar a la gripe Hinchazón periférica Cambio de color en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

Los eventos observados de manera más frecuente incluyeron acontecimientos asociados con reacciones en la zona de inyección (que incluyen dolor, eritema, prurito, hinchazón, erupción, induración, hematomas y hemorragia la zona de inyección). Estos eventos por lo general son autolimitados o bien pueden manejarse con tratamiento sintomático.

Trombocitopenia

El Inotersen se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia. En el estudio de fase 3 NEURO-TTR, se observaron reducciones en el recuento de plaquetas por debajo de lo normal ($140 \times 10^9/l$) en el 54% de los pacientes tratados con Inotersen y 13% de los pacientes con placebo; se observaron reducciones a menos de $100 \times 10^9/l$ en el 23% de los pacientes tratados con Inotersen y el 2% de los pacientes que recibían placebo; se observaron recuentos de plaquetas confirmados de $< 75 \times 10^9/l$ en 10,7% de los pacientes tratados con Inotersen. Tres pacientes (3%) presentaron recuentos de plaquetas $< 25 \times 10^9/l$; uno de estos pacientes sufrió una hemorragia intracraneal mortal. Se debe controlar a los pacientes para detectar trombocitopenia durante el tratamiento con Inotersen.

Glomerulonefritis/deterioro de la función renal

Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de aumento de proteinuria y reducción en la TFGe durante el tratamiento con Inotersen.

Immunogenicidad

En el estudio pivotal de fase 2/3, 30,4% de los pacientes tratados con Inotersen fueron positivos para anticuerpos antifármaco tras 15 meses de tratamiento. El desarrollo de anticuerpos contra Inotersen se caracterizó por un inicio tardío (mediana del inicio > 200 días) y baja titulación (mediana de titulación máxima de 284 en el estudio pivotal). No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas (C_{max} , ABC o vida media) ni la eficacia del Inotersen en presencia de anticuerpos antifármaco, pero los pacientes con anticuerpos antifármaco tuvieron más reacciones en la zona de inyección.



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 solicita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo pharmacovigilance@ptcbio.com.

Interacciones:

Se debe tener cuidado con los medicamentos antitrombóticos, antiplaquetarios y los medicamentos que puedan reducir el recuento de plaquetas, por ejemplo ácido acetilsalicílico, clopidogrel, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, inhibidores del factor Xa como rivaroxabán y apixabán, e inhibidores de la trombina, como dabigatrán.

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos y otros medicamentos que pueden afectar la función renal, como sulfonamidas, antagonistas de aldosterona, anilidas, alcaloides opiáceos naturales y otros opioides. Si bien el análisis farmacocinético poblacional no identificó efectos clínicamente relevantes de algunos medicamentos nefrotóxicos sobre el aclaramiento del Inotersen ni sobre el potencial para afectar la función renal, no se ha realizado una evaluación sistemática de la administración conjunta de Inotersen y medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse y permanecer bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR).

Posología

La dosis recomendada es 284 mg de Inotersen en inyección por vía subcutánea.

Las dosis se deben administrar una vez por semana. Para una administración regular, se debe indicar a los pacientes que recibirán la inyección el mismo día de cada semana.

Ajuste de dosis en caso de reducción en el recuento de plaquetas

Inotersen se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede dar lugar a trombocitopenia. El intervalo de administración se debe ajustar en función de los valores de laboratorio de la siguiente manera:

Tabla 1. Control del recuento de plaquetas y recomendaciones de tratamiento con Inotersen



Recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$)	Frecuencia del control	Posología
> 100	Cada 2 semanas	Se debe continuar la administración semanal
≥ 75 a < 100*	Cada semana	Se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas
< 75*	Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75, luego control semanal.	Se debe interrumpir la administración hasta alcanzar 3 valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas.
< 50†‡	Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75, luego control semanal. Contemplar un control más frecuente si hay otros factores de riesgo para hemorragia.	Se debe interrumpir la administración hasta obtener 3 valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas. Contemplar la administración de corticoides si hay otros factores de riesgo para hemorragia.
< 25†	A diario hasta obtener 2 valores sucesivos superiores a 25. Luego controlar dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75. Después, control semanal hasta que los valores sean estables.	Se debe suspender el tratamiento. Se recomiendan corticosteroides.

* Si el análisis posterior confirma el resultado del análisis inicial, entonces se debe ajustar la frecuencia del control y la administración según lo recomendado en la tabla.

‡ Otros factores de riesgo para hemorragias incluyen edad >60 años, recibir medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, y/o antecedentes de hemorragias importante.

† Se recomienda insistentemente que, salvo que los corticosteroides estén contraindicados, el paciente reciba tratamiento con glucocorticoides para revertir la disminución de plaquetas. Los pacientes que suspendan la administración de Inotersen por recuentos de plaquetas inferiores a $25 \times 10^9/l$ no reiniciarán el tratamiento.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis de Inotersen, entonces se debe administrar la dosis siguiente lo más pronto posible, salvo que la próxima dosis programada sea en dos días, en cuyo caso se debe saltar la dosis omitida y se administrará la dosis siguiente conforme a lo programado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes de 65 o más años de edad.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se debe utilizar Inotersen en pacientes con un cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) o una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73 m².



Dado el riesgo de glomerulonefritis y el posible deterioro de la función renal, se debe vigilar el CPCo y la TFGe durante el tratamiento con Inotersen. Si se confirma glomerulonefritis aguda, se debe contemplar la interrupción del tratamiento permanente.

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se debe utilizar Inotersen en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes que se someten a trasplante hepático

El Inotersen no ha sido evaluado en pacientes que se someten a trasplante hepático. En consecuencia, se recomienda interrumpir la administración de Inotersen en los pacientes que se someten a trasplante hepático.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del Inotersen en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo para vía subcutánea.

La primera inyección administrada por el paciente o cuidador se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario debidamente cualificado. Se debe enseñar a los pacientes y/o cuidadores la administración por vía subcutánea de Tegsedí.

Las zonas para la inyección incluyen el abdomen, la parte superior del muslo o el área externa de la parte superior del brazo. Es importante rotar las zonas de inyección. Si se inyecta en la parte superior del brazo, la inyección se debe administrar por otra persona. Se debe evitar inyectar en la cintura u otras zonas donde se podría producir presión o roce de la ropa. Tegsedí no se debe inyectar en áreas con enfermedad o lesiones de la piel. También, se deben evitar los tatuajes y cicatrices.

Antes de la inyección se debe dejar que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente. Se debe retirar de la nevera como mínimo 30 minutos antes de usarla. No se debe utilizar ningún otro método para calentarla.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tegsedí se debe inspeccionar visualmente antes de utilizarlo. La solución debe ser transparente, de incolora a amarillo pálido. Si la solución está turbia o contiene partículas visibles, no se debe inyectar el contenido.

Cada jeringa precargada se debe utilizar una sola vez, y luego, para su eliminación, se colocará en un contenedor para desechar objetos punzantes.

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

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. 2020006002 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201155251
- Información para prescribir versión allegado mediante radicado No. 20201155251

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 200mg de Inotersen

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Inotersen es indicado para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis mediada por transtiretina hereditaria en adultos en estadio 1 o 2 documentada por genotipificación y biopsia de tejido, que no hayan sido sometidos a trasplante hepático.

La continuidad del tratamiento debe evaluarse al menos cada 6 meses dependiendo de la respuesta clínica.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ antes del tratamiento.
- Cociente proteína/creatinina en orina (CPCo) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) antes del tratamiento.
- Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73 m².
- Insuficiencia hepática grave.

Precauciones y advertencias:

Trombocitopenia:

Inotersen se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia. Se deben controlar los recuentos de plaquetas cada 2 semanas durante el tratamiento con Inotersen, y durante 8 semanas tras la interrupción del tratamiento. Las recomendaciones para ajustar la frecuencia de los controles y la administración de Inotersen se especifican en la tabla 1.

Se debe indicar a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan cualquier signo de hemorragia inusual o prolongada (por ejemplo, petequias, hematomas espontáneos, hemorragia subconjuntival, hemorragias nasales), rigidez en el cuello o cefalea atípica severa.

Se debe tener cuidado especial en los pacientes de edad avanzada, los pacientes que toman medicamentos antitrombóticos, antiplaquetarios o medicamentos que pueden reducir el recuento plaquetario, y en los pacientes con antecedentes de hemorragias importantes.



Glomerulonefritis/deterioro de la función renal:

Se ha producido glomerulonefritis en pacientes tratados con Inotersen. También, se ha observado deterioro de la función renal en algunos pacientes sin signos de glomerulonefritis.

Se debe controlar el CPCo y la TFGe cada 3 meses o con más frecuencia, según lo indicado desde el punto de vista clínico, en función de los antecedentes de nefropatía crónica y/o amiloidosis renal. Se debe controlar el CPCo y la TFGe durante 8 semanas tras la interrupción del tratamiento. A los pacientes con CPCo mayor o igual a dos veces el límite superior normal, o TFGe < 60 ml/min, confirmada en análisis repetidos, y en ausencia de una explicación alternativa, se les debe controlar cada 4 semanas.

En caso de una disminución de la TFGe >30%, en ausencia de una explicación alternativa, se debe contemplar interrumpir la administración de Inotersen mientras se realiza una evaluación más profunda de la causa.

En caso de CPCo \geq 2 g/g (226 mg/mmol), confirmada en pruebas repetidas, se debe interrumpir la administración de Inotersen mientras se hace una evaluación más extensa para detectar glomerulonefritis aguda. Si se confirma la glomerulonefritis aguda, se debe interrumpir la administración de Inotersen de manera permanente. Si se descarta la glomerulonefritis, se puede retomar la administración si está clínicamente indicado, y después de la mejoría de la función renal.

Si se confirma un diagnóstico de glomerulonefritis, se debe contemplar el inicio temprano de terapia inmunosupresora.

Se debe tener precaución con los medicamentos nefrotóxicos y otros medicamentos que pueden alterar la función renal.

Deficiencia de vitamina A:

En función del mecanismo de acción, se espera que el Inotersen reduzca los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo de los niveles normales.

Se deben corregir los niveles plasmáticos de vitamina A (retinol) por debajo del límite inferior normal, y cualquier síntoma ocular o signo de deficiencia de vitamina A se debe resolver antes de iniciar la administración de Inotersen.

Los pacientes que reciben Inotersen deben tomar suplementos orales de 3.000 UI de vitamina A por día, aproximadamente, a fin de reducir el riesgo potencial de toxicidad ocular por deficiencia de vitamina A. Se recomienda la derivación para evaluación oftalmológica si los pacientes presentan síntomas oculares coherentes con deficiencia de vitamina A, incluidos: reducción de la visión nocturna o ceguera nocturna, ojos secos persistentes, inflamación ocular, inflamación o ulceración de la córnea, engrosamiento de la córnea, perforación de la córnea.

Durante los primeros 60 días del embarazo, tanto los niveles demasiado elevados como demasiado bajos de vitamina A pueden estar asociados con un aumento del riesgo de malformación fetal. En consecuencia, se debe evitar un embarazo antes del inicio del tratamiento, y las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos. Si una mujer tiene la intención de quedar embarazada, se debe interrumpir la administración de Inotersen y la suplementación de vitamina A, y se deben vigilar los niveles plasmáticos de vitamina A y constatar que estos hayan retornado a los valores normales antes de intentar la concepción.

En caso de un embarazo no planificado, se debe interrumpir la administración de Inotersen. Debido a la vida media prolongada de Inotersen, se puede presentar un

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



déficit de vitamina A incluso después de interrumpir el tratamiento. No se puede hacer ninguna recomendación sobre la continuación o interrupción de la administración de suplementos de vitamina A durante el primer trimestre de un embarazo no planificado. Si se continúa la suplementación de vitamina A, la dosis diaria no debe exceder las 3000 UI por día, dada la falta de datos que respalden dosis más elevadas. Posteriormente, se debe reanudar la suplementación de 3000 UI de vitamina A por día en el segundo y el tercer trimestre si los niveles plasmáticos de retinol todavía no han retornado a valores normales, debido al aumento del riesgo de deficiencia de vitamina A en el tercer trimestre.

Se desconoce si la suplementación de vitamina A en el embarazo será suficiente para prevenir la deficiencia de vitamina A si la mujer embarazada sigue recibiendo Inotersen. Sin embargo, es improbable que aumentar la suplementación de vitamina A a más de 3000 UI por día durante el embarazo corrija los niveles plasmáticos de retinol dado el mecanismo de acción del Inotersen, y puede resultar perjudicial para la madre y el feto.

Control del hígado:

Se deben medir las enzimas hepáticas a los 4 meses del inicio del tratamiento con Inotersen, y a posteriori, de manera anual o con mayor frecuencia según esté clínicamente indicado, a fin de detectar casos de insuficiencia hepática.

Rechazo de trasplante hepático:

En los estudios clínicos, inotersen no se estudió en pacientes sometidos a trasplante hepático. En pacientes tratados con inotersen se notificaron casos de rechazo de trasplante hepático. Durante el tratamiento con inotersen, en los pacientes debe controlarse la aparición de signos y síntomas de rechazo del trasplante. En los pacientes que desarrollan rechazo del trasplante hepático durante el tratamiento, debe considerarse la discontinuación de inotersen.

Precauciones previas al inicio de la administración de Inotersen:

Antes del tratamiento con Tegsedí se debe medir el recuento de plaquetas, la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe), el cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo) y las enzimas hepáticas.

En algunos pacientes se pueden producir incrementos transitorios en los niveles de CRP y plaquetas tras el inicio de la administración de Inotersen. Esta reacción por lo general se resuelve de manera espontánea después de unos días de tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas observadas de forma más frecuente durante el tratamiento con Inotersen fueron eventos relacionados con reacciones en la zona de inyección (50,9%). Otras reacciones adversas notificadas de forma más frecuente con Inotersen fueron náuseas (31,3%), anemia (27,7%), cefalea (23,2%), pirexia (19,6%), edema periférico (18,8%), escalofríos (17,9%), vómitos (15,2%), trombocitopenia (13,4%) y recuento de plaquetas disminuido (10,7%).



Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas al medicamento (RAM) enumeradas según la clasificación por órganos o sistemas de MedDRA. Dentro de cada clasificación por órgano o sistema, los RAM están ordenados por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10.000$).

Tabla 2. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia Anemia Recuento de plaquetas disminuido	Eosinofilia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática Hipotensión Hematoma
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Náuseas	
Trastornos hepatobiliares		Transaminasas elevadas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción
Trastornos renales y urinarios		Glomerulonefritis Proteinuria Fallo renal Lesión renal aguda Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia Escalofríos Reacciones en la zona de inyección Edema periférico	Enfermedad similar a la gripe Hinchazón periférica Cambio de color en el lugar de la inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Contusión

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones en la zona de inyección:

Los eventos observados de manera más frecuente incluyeron acontecimientos asociados con reacciones en la zona de inyección (que incluyen dolor, eritema, prurito, hinchazón, erupción, induración, hematomas y hemorragia la zona de inyección). Estos eventos por lo general son autolimitados o bien pueden manejarse con tratamiento sintomático.

Trombocitopenia:

El Inotersen se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia. En el estudio de fase 3 NEURO-TTR, se observaron reducciones en el recuento de plaquetas por debajo de lo normal ($140 \times 10^9/l$) en el 54% de los pacientes tratados con Inotersen y 13% de los pacientes con placebo; se observaron reducciones a menos de $100 \times 10^9/l$ en el 23% de los pacientes tratados con Inotersen y el 2% de los pacientes que recibían placebo; se observaron recuentos de plaquetas confirmados de $< 75 \times 10^9/l$ en 10,7% de los pacientes tratados con Inotersen. Tres pacientes (3%) presentaron recuentos de plaquetas $< 25 \times 10^9/l$; uno



de estos pacientes sufrió una hemorragia intracraneal mortal. Se debe controlar a los pacientes para detectar trombocitopenia durante el tratamiento con Inotersen.

Glomerulonefritis/deterioro de la función renal:

Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de aumento de proteinuria y reducción en la TFGe durante el tratamiento con Inotersen.

Immunogenicidad:

En el estudio pivotal de fase 2/3, 30,4% de los pacientes tratados con Inotersen fueron positivos para anticuerpos antifármaco tras 15 meses de tratamiento. El desarrollo de anticuerpos contra Inotersen se caracterizó por un inicio tardío (mediana del inicio > 200 días) y baja titulación (mediana de titulación máxima de 284 en el estudio pivotal). No se observó ningún efecto sobre las propiedades farmacocinéticas (Cmax, ABC o vida media) ni la eficacia del Inotersen en presencia de anticuerpos antifármaco, pero los pacientes con anticuerpos antifármaco tuvieron más reacciones en la zona de inyección.

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 solicita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del correo pharmacovigilance@ptcbio.com.

Interacciones:

Se debe tener cuidado con los medicamentos antitrombóticos, antiplaquetarios y los medicamentos que puedan reducir el recuento de plaquetas, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, clopidogrel, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, inhibidores del factor Xa como rivaroxabán y apixabán, e inhibidores de la trombina, como dabigatrán.

Se debe tener cuidado con el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos y otros medicamentos que pueden afectar la función renal, como sulfonamidas, antagonistas de aldosterona, anilidas, alcaloides opiáceos naturales y otros opioides. Si bien el análisis farmacocinético poblacional no identificó efectos clínicamente relevantes de algunos medicamentos nefrotóxicos sobre el aclaramiento del Inotersen ni sobre el potencial para afectar la función renal, no se ha realizado una evaluación sistemática de la administración conjunta de Inotersen y medicamentos potencialmente nefrotóxicos.

Incompatibilidades:

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe iniciarse y permanecer bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con amiloidosis familiar por transtiretina (ATTR).

Posología:

La dosis recomendada es 284 mg de Inotersen en inyección por vía subcutánea.



Las dosis se deben administrar una vez por semana. Para una administración regular, se debe indicar a los pacientes que recibirán la inyección el mismo día de cada semana.

Ajuste de dosis en caso de reducción en el recuento de plaquetas

Inotersen se asocia a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede dar lugar a trombocitopenia. El intervalo de administración se debe ajustar en función de los valores de laboratorio de la siguiente manera:

Tabla 1. Control del recuento de plaquetas y recomendaciones de tratamiento con Inotersen

Recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$)	Frecuencia del control	Posología
> 100	Cada 2 semanas	Se debe continuar la administración semanal
≥ 75 a < 100*	Cada semana	Se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas
< 75*	Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75, luego control semanal.	Se debe interrumpir la administración hasta alcanzar 3 valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas.
< 50†‡	Dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75, luego control semanal. Contemplar un control más frecuente si hay otros factores de riesgo para hemorragia.	Se debe interrumpir la administración hasta obtener 3 valores sucesivos > 100. Al reiniciar el tratamiento se debe reducir la frecuencia de administración a 284 mg cada 2 semanas. Contemplar la administración de corticoides si hay otros factores de riesgo para hemorragia.
< 25†	A diario hasta obtener 2 valores sucesivos superiores a 25. Luego controlar dos veces por semana hasta obtener 3 valores sucesivos superiores a 75. Después, control semanal hasta que los valores sean estables.	Se debe suspender el tratamiento. Se recomiendan corticosteroides.

* Si el análisis posterior confirma el resultado del análisis inicial, entonces se debe ajustar la frecuencia del control y la administración según lo recomendado en la tabla.

‡ Otros factores de riesgo para hemorragias incluyen edad >60 años, recibir medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, y/o antecedentes de hemorragias importante.

† Se recomienda insistentemente que, salvo que los corticosteroides estén contraindicados, el paciente reciba tratamiento con glucocorticoides para revertir la disminución de plaquetas. Los pacientes que suspendan la administración de Inotersen por recuentos de plaquetas inferiores a $25 \times 10^9/l$ no reiniciarán el tratamiento.

Omisión de dosis:

Si se omite una dosis de Inotersen, entonces se debe administrar la dosis siguiente lo más pronto posible, salvo que la próxima dosis programada sea en dos días, en cuyo caso se debe saltar la dosis omitida y se administrará la dosis siguiente conforme a lo programado.



Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes de 65 o más años de edad.

Insuficiencia renal:

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No se debe utilizar Inotersen en pacientes con un cociente de proteína/creatinina en orina (CPCo) ≥ 113 mg/mmol (1 g/g) o una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 45 ml/min/1,73 m².

Dado el riesgo de glomerulonefritis y el posible deterioro de la función renal, se debe vigilar el CPCo y la TFGe durante el tratamiento con Inotersen. Si se confirma glomerulonefritis aguda, se debe contemplar la interrupción del tratamiento permanente.

Insuficiencia hepática:

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se debe utilizar Inotersen en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes que se someten a trasplante hepático:

El Inotersen no ha sido evaluado en pacientes que se someten a trasplante hepático. En consecuencia, se recomienda interrumpir la administración de Inotersen en los pacientes que se someten a trasplante hepático.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del Inotersen en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración:

Solo para vía subcutánea.

La primera inyección administrada por el paciente o cuidador se debe realizar bajo la guía de un profesional sanitario debidamente cualificado. Se debe enseñar a los pacientes y/o cuidadores la administración por vía subcutánea de Tegsedí.

Las zonas para la inyección incluyen el abdomen, la parte superior del muslo o el área externa de la parte superior del brazo. Es importante rotar las zonas de inyección. Si se inyecta en la parte superior del brazo, la inyección se debe administrar por otra persona. Se debe evitar inyectar en la cintura u otras zonas donde se podría producir presión o roce de la ropa. Tegsedí no se debe inyectar en áreas con enfermedad o lesiones de la piel. También, se deben evitar los tatuajes y cicatrices.

Antes de la inyección se debe dejar que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente. Se debe retirar de la nevera como mínimo 30 minutos antes de usarla. No se debe utilizar ningún otro método para calentarla.



Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:

Tegsedí se debe inspeccionar visualmente antes de utilizarlo. La solución debe ser transparente, de incolora a amarillo pálido. Si la solución está turbia o contiene partículas visibles, no se debe inyectar el contenido.

Cada jeringa precargada se debe utilizar una sola vez, y luego, para su eliminación, se colocará en un contenedor para desechar objetos punzantes.

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N260. Se acepta únicamente con la indicación para el tratamiento de la polineuropatía de la amiloidosis mediada por transtiretina hereditaria en adultos en estadio 1 o 2 documentada por genotipificación y biopsia de tejido, que no hayan sido sometidos a trasplante hepático.

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del Anexo de Colombia que acompaña la versión 2.0 del PGR de la UE del producto Tegsedí.

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20201155251 en cuanto a la indicación y presentarlos en la solicitud del Registro Sanitario.

Así mismo, debe allegar en dicha solicitud, la información para prescribir actualizada en el sentido de incluir en un apartado de estudios clínicos o en advertencias, información relacionada con el hallazgo en el estudio clínico que hubo un mayor número de muertes en el grupo de pacientes que recibió el medicamento y presentar la explicación correspondiente.

Se recuerda al interesado que debe mantener informado al grupo de farmacovigilancia del Invima sobre los datos que surjan y los análisis que se realicen en relación con la señal de rechazo a trasplante hepático.

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 Inotersen 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 Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.del producto Tegsedí.

3.1.1.3 ORKAMBI

Expediente : 20169654
Radicado : 20191179628 / 20191222712 / 20201092683 / 20201134877 /
20201144517
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200mg de Lumacaftor y 125mg de Ivacaftor

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 100mg de Lumacaftor y 125mg de Ivacaftor

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lumacaftor/ivacaftor está indicado para el tratamiento de la fibrosis quística (FQ) en pacientes de 6 años o más que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con enfermedad hepática avanzada.

Las anomalías en la función hepática, incluida la enfermedad hepática avanzada, pueden estar presentes en pacientes con FQ. La descompensación de la función hepática, incluida la insuficiencia hepática que conduce a la muerte, se ha reportado en pacientes con FQ con cirrosis preexistente con hipertensión portal que reciben lumacaftor/ivacaftor. Use lumacaftor/ivacaftor con precaución en pacientes con enfermedad hepática avanzada y solo si se espera que los beneficios superen los riesgos. Si lumacaftor/ivacaftor se usa en estos pacientes, se los debe monitorear de cerca después del inicio del tratamiento y la dosis debe reducirse.

Eventos hepatobiliares

Se han notificado elevadas transaminasas en pacientes con FQ, incluidos algunos que recibieron lumacaftor/ivacaftor. En algunos casos, estas elevaciones se han asociado con elevaciones concomitantes en la bilirrubina sérica total.

Debido a que no se puede excluir una asociación con lesión hepática, se recomiendan evaluaciones de la función hepática (ALT, AST y bilirrubina) antes de iniciar lumacaftor/ivacaftor, cada 3 meses durante el primer año de tratamiento, y anualmente a partir de entonces. Para los pacientes con un historial de elevaciones de ALT, AST o bilirrubina, se debe considerar una monitorización más frecuente.

En caso de elevación significativa de ALT o AST, con o sin bilirrubina elevada [ALT o AST > 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN), o ALT o AST > 3 veces el LSN con bilirrubina > 2 veces el LSN], dosificación con lumacaftor/ivacaftor debe suspenderse y las pruebas de laboratorio deben seguirse de cerca hasta que se resuelvan las anomalías. Después de la resolución de elevaciones de transaminasas, considere los beneficios y riesgos de reanudar la administración de dosis.

Eventos respiratorios

Los eventos respiratorios (por ejemplo, molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes durante el inicio del lumacaftor/ivacaftor en comparación con los que recibieron placebo.

Estos eventos han llevado a la interrupción de la droga y pueden ser graves, particularmente en pacientes con un porcentaje previsto de FEV₁ (ppFEV₁) <40. La experiencia clínica en pacientes con ppFEV₁ <40 es limitada y se recomienda una monitorización adicional de estos pacientes durante el inicio del tratamiento.

Efecto sobre la presión arterial



Se ha observado un aumento de la presión sanguínea en algunos pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor. La presión arterial debe controlarse periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento.

Interacciones con medicamentos

Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. La administración de lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición sistémica de los medicamentos que son sustratos del CYP3A, disminuyendo así su efecto terapéutico. No se recomienda la administración conjunta con sustratos sensibles de CYP3A o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir sustancialmente la exposición a anticonceptivos hormonales, reduciendo la efectividad. Los anticonceptivos hormonales, incluidos los inyectables, transdérmicos y orales, no deben considerarse como un método anticonceptivo eficaz cuando se administra junto con lumacaftor/ivacaftor.

Inductores potentes de CYP3A

Ivacaftor es un sustrato de las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5. El uso de lumacaftor/ivacaftor con inductores potentes de CYP3A, como la rifampicina, reduce significativamente la exposición al ivacaftor, lo que puede reducir la efectividad terapéutica del lumacaftor/ivacaftor. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta con inductores potentes de CYP3A (p. Ej., Rifampicina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]).

Cataratas

Se han notificado casos de opacidades de lentes no congénitas sin impacto en la visión en pacientes pediátricos tratados con lumacaftor/ivacaftor e ivacaftor en monoterapia. Aunque otros factores de riesgo estuvieron presentes en algunos casos (como el uso de corticosteroides y la exposición a la radiación), no se puede excluir un posible riesgo atribuible a ivacaftor. Los exámenes oftalmológicos iniciales y de seguimiento se recomiendan en pacientes pediátricos que inician el tratamiento con lumacaftor/ivacaftor.

Pacientes después de un trasplante de órgano

Lumacaftor/ivacaftor no se ha estudiado en pacientes con FQ sometidos a trasplante de órganos. Por lo tanto, no se recomienda su uso en pacientes trasplantados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de lumacaftor/ivacaftor se basa principalmente en los datos combinados de 1108 pacientes con FQ, mayores de 12 años, que son homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, y que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio en 2 estudios clínicos en Fase 3 de doble-ciego, controlados con placebo, cada uno con 24 semanas de tratamiento (Estudios 1 y 2). Un total de 738 pacientes recibió lumacaftor/ivacaftor (369 pacientes recibieron lumacaftor de 400 mg cada 12 horas en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 horas y 369 pacientes recibieron lumacaftor de 600 mg cada 24 horas en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 horas) y 370 pacientes recibieron placebo. De los 1108 pacientes, el 49% eran mujeres y el 99% eran caucásicos.

La proporción de pacientes que discontinuaron prematuramente el fármaco del estudio debido a eventos adversos fue del 4,2% para los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y del 1,6% para los pacientes tratados con placebo. Los únicos eventos adversos que dieron lugar a la interrupción en al menos el 0,5% de los pacientes que recibieron



lumacaftor/ivacaftor fueron aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre (0,5%) y eventos hepatobiliares (0,5%).

Las únicas reacciones adversas graves que ocurrieron en al menos el 0,5% de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y mayores que el placebo fueron eventos hepatobiliares, incluidos 4 reportados como elevaciones de transaminasas, 2 como hepatitis colestásica y 1 como encefalopatía hepática.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 4 muestra las reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y con una frecuencia mayor que el placebo en $\geq 1\%$.

Tabla 4: Incidencia de reacciones adversas a medicamentos en $\geq 5\%$ de pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en 2 estudios clínicos controlados con placebo, fase 3		
Reacción adversa (Término preferido)	Lumacaftor/ivacaftor N=738 [†] (%)	Placebo N=370 (%)
Disnea	103 (14,0)	29 (7,8)
Diarrea	81 (11,0)	31 (8,4)
Náusea	75 (10,2)	28 (7,6)
Respiración anormal	72 (9,8)	22 (5,9)
Dolor orofaríngeo	68 (9,2)	30 (8,1)
Infección del tracto respiratorio superior	61 (8,3)	20 (5,4)
Rinitis	46 (6,2)	18 (4,9)
Flatulencia	44 (6,0)	11 (3,0)
Erupción	41 (5,6)	7 (1,9)
Rinorrea	38 (5,1)	15 (4,1)
Vómito	37 (5,0)	11 (3,0)

[†]369 pacientes recibieron lumacaftor de 400 mg cada 12 h en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 h y 369 pacientes recibieron de 600 mg cada 24 h de lumacaftor en combinación con ivacaftor de 250 mg cada 12 h.

Los datos de seguridad de una extensión de estudio de 96 semanas (Estudio 4) en 1029 pacientes mayores de 12 años que eran homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR, fueron consistentes con los Estudios 1 y 2.

Estudios en pacientes de 6 a 11 años

El perfil de seguridad de un estudio de Fase 3, abierto y multicéntrico de 24 semanas en 58 pacientes de 6 a 11 años con FQ que son homocigotos para la mutación F508del-CFTR (Estudio 5) fue similar al observado en los Estudios 1 y 2.

El perfil de seguridad de un estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo de 24 semanas (Estudio 7) en 204 pacientes (103 recibieron lumacaftor de 200 mg/ivacaftor de 250 mg cada 12 horas y 101 recibieron placebo) de 6 a 11 años fue similar a lo que se observó en los estudios 1 y 2. Las reacciones adversas que no figuran en la Tabla 4 y que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor con una incidencia $\geq 3\%$ mayor que el placebo incluyeron: tos productiva (17,5% frente a 5,9%), congestión nasal (16,5% vs 7,9%), dolor de cabeza (12,6% vs 8,9%), dolor abdominal superior (12,6% vs 6,9%), y aumento de esputo (10,7% vs 2,0%).

Los datos de seguridad de un estudio de extensión de 96 semanas en 239 pacientes de 6 años o más que eran homocigotos para la mutación F508del en el gen CFTR (Estudio 9) fueron consistentes con los Estudios 5 y 7.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos Hepatobiliares



Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) $> 8, > 5$ y > 3 x LSN fue del 0,8%, 2,0% y 5,2% en los pacientes con lumacaftor/ivacaftor, y 0,5%, 1,9% y 5,1% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de reacciones adversas relacionadas con las transaminasas fue del 5,1% y 4,6% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y aquellos que recibieron placebo, respectivamente. Siete pacientes que recibieron lumacaftor/ivacaftor tuvieron eventos adversos graves relacionados con el hígado con elevadas transaminasas, incluyendo 3 con elevación concurrente en la bilirrubina total. Después de la interrupción del lumacaftor/ivacaftor, las pruebas de función hepática volvieron a la referencia o mejoraron sustancialmente en todos los pacientes. Si bien se encontraron etiologías alternativas, no se puede excluir el potencial de daño hepático asociado con lumacaftor/ivacaftor.

Entre los 7 pacientes con cirrosis preexistente y/o hipertensión portal que recibieron lumacaftor/ivacaftor en los estudios controlados con placebo de Fase 3, se observó un empeoramiento de la función hepática con aumento de ALT, AST, bilirrubina y encefalopatía hepática en un paciente. El evento ocurrió dentro de los 5 días posteriores al inicio de la dosificación y se resolvió después de la interrupción del lumacaftor/ivacaftor.

Durante el estudio clínico de Fase 3, abierto, de 24 semanas en 58 pacientes de 6 a 11 años (Estudio 5), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) $> 8, > 5$ y > 3 x LSN fue del 5,3%, 8,8% y 19,3%. Ningún paciente tenía niveles de bilirrubina total > 2 x ULN. La administración de lumacaftor/ivacaftor se mantuvo o se reanudó exitosamente después de la interrupción en todos los pacientes con elevaciones de transaminasas, excepto en 1 paciente que suspendió el tratamiento de forma permanente.

Durante el estudio clínico de Fase 3 controlado con placebo, de 24 semanas en 204 pacientes de 6 a 11 años (Estudio 7), la incidencia de niveles máximos de transaminasas (ALT o AST) $> 8, > 5$ y > 3 x LSN fue del 1,0%, 4,9% y 12,6% en los pacientes con lumacaftor/ivacaftor y 2,0%, 3,0% y 7,9% en los pacientes tratados con placebo. Ningún paciente tenía niveles de bilirrubina total > 2 x ULN. Dos pacientes en el grupo de lumacaftor/ivacaftor y dos pacientes en el grupo de placebo interrumpieron el tratamiento permanentemente debido a elevaciones de transaminasas.

Eventos respiratorios

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de reacciones respiratorias adversas (p. Ej., molestias en el pecho, disnea y respiración anormal) fue de 26,3% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor en comparación con 17,0% en pacientes que recibieron placebo. La incidencia de estos eventos fue más común en pacientes con pretratamiento más bajo de FEV1. Aproximadamente tres cuartas partes de los eventos comenzaron durante la primera semana de tratamiento, y en la mayoría de los pacientes los eventos se resolvieron sin interrumpir la dosificación o suspender el tratamiento. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados en gravedad, y no graves.

Durante un estudio clínico de Fase 3b, abierto, de 24 semanas (Estudio 6) en 46 pacientes mayores de 12 años con enfermedad pulmonar avanzada (ppFEV1 < 40) [media ppFEV1 de 29,1 al inicio (rango: 18,3 a 42,0)], la incidencia de eventos respiratorios fue del 65,2%. En el subgrupo de 28 pacientes que se iniciaron con la dosis completa de lumacaftor/ivacaftor (2 comprimidos cada 12 horas), la incidencia fue del 71,4% y en los 18 pacientes que se iniciaron con una dosis reducida de lumacaftor/ivacaftor (1 comprimido cada 12 horas hasta por 2 semanas, y posterior incremento a la dosis completa), la incidencia fue del 55,6%. De los pacientes que iniciaron lumacaftor/ivacaftor a la dosis completa, un paciente tuvo un evento respiratorio grave, tres pacientes posteriormente redujeron su dosis y tres pacientes interrumpieron el tratamiento. No se observaron eventos respiratorios graves, reducciones de la dosis o interrupciones en los pacientes que se iniciaron a la mitad de la dosis.



Durante el estudio clínico de Fase 3, abierto, de 24 semanas (Estudio 5) en 58 pacientes de 6 a 11 años (el valor inicial medio de ppFEV₁ fue de 91,4), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 6,9% (4/58).

Durante el estudio clínico de Fase 3, controlado con placebo, de 24 semanas (Estudio 7) en pacientes de 6 a 11 años (media inicial de ppFEV₁ fue de 89,8), la incidencia de reacciones adversas respiratorias fue del 18,4% en pacientes con lumacaftor/ivacaftor y del 12,9% en pacientes con placebo. Se observó una disminución en ppFEV₁ al inicio de la terapia durante las evaluaciones espirométricas en serie posteriores a la dosis. El cambio absoluto de la predosis a las 4-6 horas después de la dosis fue de -7,7 en el Día 1 y -1,3 en el Día 15 en pacientes con lumacaftor/ivacaftor. La disminución posterior a la dosis se resolvió en la semana 16.

Anormalidades menstruales

Durante estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), la incidencia de eventos combinados de anomalías menstruales (amenorrea, dismenorrea, menorragia, menstruación irregular, metrorragias, oligomenorrea y polimenorrea) fue del 9,9% en pacientes femeninas tratadas con lumacaftor/ivacaftor y 1,7% en mujeres tratadas con placebo. Estos eventos menstruales ocurrieron con mayor frecuencia en el subconjunto de pacientes mujeres que tomaban anticonceptivos hormonales (25,0%) en comparación con las pacientes que no estaban tomando anticonceptivos hormonales (3,5%). La mayoría de estas reacciones fueron leves o moderadas en gravedad, y no graves.

Aumento de la presión sanguínea

Durante los estudios de Fase 3, controlados con placebo, de 24 semanas (Estudios 1 y 2), se reportaron reacciones adversas relacionadas con el aumento de la presión arterial (p. Ej., hipertensión, aumento de la presión arterial) en el 0,9% (7/738) de los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor y en ningún paciente que recibió placebo.

En pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, el aumento máximo desde el inicio (114 mm Hg sistólica y 69 mm Hg diastólica) en la presión arterial sistólica y diastólica promedio fue de 3,1 mm Hg y 1,8 mm Hg, respectivamente. En pacientes que recibieron placebo, el aumento máximo desde el inicio (114 mm Hg sistólica y 69 mm Hg diastólica) en la presión arterial sistólica y diastólica promedio fue de 0,9 mm Hg y 0,9 mm Hg, respectivamente.

La proporción de pacientes que experimentaron un valor de presión arterial sistólica > 40 mmHg o una presión arterial diastólica >90 mmHg en al menos dos ocasiones fue del 3,4% y 1,5% en pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor, respectivamente, en comparación con 1,6% y 0,5% en pacientes que recibieron placebo.

Experiencia post-comercialización.

Se han notificado casos posteriores a la comercialización de descompensación de la función hepática, incluida la insuficiencia hepática que conduce a la muerte, en pacientes de FQ con cirrosis preexistente, con hipertensión portal que fueron tratados con lumacaftor/ivacaftor

Interacciones:

Según la exposición y las dosis indicadas, se considera que el perfil de interacción del medicamento es el mismo para todas las concentraciones y formas de dosificación.

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. La administración conjunta de lumacaftor con ivacaftor, un sustrato sensible de CYP3A, disminuyó la exposición al ivacaftor en aproximadamente 80%. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia.

Potencial de otros medicamentos para afectar el lumacaftor/ivacaftor

Acta No. 21 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de CYP3A

La administración concomitante de lumacaftor/ivacaftor con itraconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A, no afectó la exposición del lumacaftor, pero aumentó la exposición al ivacaftor en 4,3 veces. Debido al efecto de inducción de lumacaftor en CYP3A, en estado estable, no se espera que la exposición neta de ivacaftor cuando se administra concomitantemente con un inhibidor de CYP3A sea mayor que cuando se administra en ausencia de lumacaftor en una dosis de 150 mg cada 12 horas, la dosis aprobada de monoterapia con ivacaftor.

No es necesario ajustar la dosis cuando se inician los inhibidores de CYP3A en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, cuando se inicia lumacaftor/ivacaftor en pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A, la dosis debe reducirse.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se usa con inhibidores moderados o débiles de CYP3A.

Inductores de CYP3A

La administración concomitante de lumacaftor/ivacaftor con rifampina, un potente inductor del CYP3A, tuvo un efecto mínimo sobre la exposición del lumacaftor, pero disminuyó la exposición al ivacaftor (ABC) en un 57%. Por lo tanto, no se recomienda la administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con inductores fuertes de CYP3A.

No se recomienda ajustar la dosis cuando se usa con inductores moderados o débiles de CYP3A.

Potencial de lumacaftor/ivacaftor para afectar otros medicamentos

Sustratos de CYP3A

Lumacaftor es un fuerte inductor de CYP3A. Ivacaftor es un inhibidor débil de CYP3A cuando se administra en monoterapia. Se espera que el efecto neto de la terapia con lumacaftor/ivacaftor sea una fuerte inducción de CYP3A. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de CYP3A puede disminuir la exposición de estos sustratos. No se recomienda la administración conjunta de lumacaftor/ivacaftor con sustratos sensibles de CYP3A o sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho.

Sustratos de P-gp

Los estudios in vitro indicaron que el lumacaftor tiene el potencial de inhibir e inducir P-gp. Además, un estudio clínico con monoterapia con ivacaftor mostró que el ivacaftor es un inhibidor débil de la P-gp. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con sustratos de P-gp (p. Ej., Digoxina) puede alterar la exposición de estos sustratos.

Sustratos de CYP2B6 y CYP2C

Los estudios in vitro sugieren que el lumacaftor tiene el potencial de inducir CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19; sin embargo, la inhibición de CYP2C8 y CYP2C9 también se ha observado in vitro. Además, los estudios in vitro sugieren que ivacaftor puede inhibir CYP2C9. Por lo tanto, el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de los sustratos de CYP2C8 y CYP2C9 y disminuir la exposición de los sustratos de CYP2B6 y CYP2C19.

Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas

La Tabla 3 proporciona el efecto establecido o previsto de lumacaftor/ivacaftor en otros medicamentos o el efecto de otros medicamentos en lumacaftor/ivacaftor. Se realizaron estudios de interacción con medicamentos en adultos con lumacaftor/ivacaftor y otros



medicamentos que pueden administrarse conjuntamente o medicamentos comúnmente utilizados como sondas para estudios de interacción farmacocinética.

Las recomendaciones proporcionadas en "Comentario clínico" en la Tabla 3 se basan en estudios de interacción de fármacos, relevancia clínica o interacciones previstas debido a vías de eliminación. Las interacciones con otros medicamentos que tienen la mayor relevancia clínica se enumeran primero.

Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anti-alérgicos montelukast	↔ LUM, IVA ↓ montelukast Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra conjuntamente con montelukast. No se recomienda ajustar la dosis de montelukast. Se debe emplear una monitorización clínica apropiada, como es razonable, cuando se administre conjuntamente con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de montelukast, lo que puede reducir su eficacia.
Antibióticos: claritromicina, telitromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por claritromicina, telitromicina ↓ claritromicina, telitromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se inicia claritromicina o telitromicina en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. La dosis de lumacaftor/ivacaftor debe reducirse a un comprimido diario durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia lumacaftor/ivacaftor en pacientes que actualmente toman claritromicina o telitromicina. Se debe considerar una alternativa a estos antibióticos, como la azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de claritromicina y telitromicina, lo que puede reducir su eficacia.
Eritromicina	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por eritromicina ↓ eritromicina Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con eritromicina. Se debe considerar una alternativa a la eritromicina, como la azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de la eritromicina, lo que puede reducir su eficacia.



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anticonvulsivos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por estos anticonvulsivos ↓ carbamazepina, fenobarbital, fenitoína Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anticonvulsivos. Las exposiciones de ivacaftor y el anticonvulsivo pueden disminuir significativamente, lo que puede reducir la eficacia de ambas sustancias activas.
Antifúngicos: itraconazol*, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por estos antifúngicos ↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol Debido a la inducción de CYP3A por LUM ↓ posaconazol Debido a la inducción de UGT por LUM	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando estos antifúngicos se inicien en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. La dosis de lumacaftor/ivacaftor se debe reducir a comprimido diario durante la primera semana de tratamiento cuando se inicia el lumacaftor/ivacaftor en pacientes que actualmente toman estos antifúngicos. No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos antifúngicos. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar infecciones fúngicas de avance si dichos medicamentos son necesarios. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos antifúngicos, lo que puede reducir su eficacia.
fluconazol	↔ LUM ↑ IVA Debido a la inhibición de CYP3A por fluconazol ↓ fluconazol Debido a la inducción por LUM; el fluconazol se elimina principalmente por excreción renal como fármaco inalterado; sin embargo, se ha observado una reducción modesta en la exposición a fluconazol con inductores potentes	No se recomienda ajustar la dosis de lumacaftor/ivacaftor cuando se administra junto con fluconazol. Se puede requerir una dosis más alta de fluconazol para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de fluconazol, lo que puede reducir su eficacia.



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Anti-inflamatorios: Ibuprofeno	↔ LUM, IVA ↓ ibuprofeno Debido a la inducción de CYP3A/2C8/2C9 por LUM	Es posible que se requiera una dosis más alta de ibuprofeno para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de ibuprofeno, lo que puede reducir su eficacia.
Anti-micobacterianos: Rifabutina, rifampina*, rifapentina	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por anti-micobacterianos ↓ rifabutina Debido a la inducción de CYP3A por LUM ↔ rifampina, rifapentina	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos anti-micobacterianos. La exposición de ivacaftor disminuirá, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor. Se puede requerir una dosis más alta de rifabutina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de rifabutina, que puede reducir su eficacia.
Benzodiazepinas: Midazolam, triazolam	↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estas benzodiazepinas. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de midazolam y triazolam, lo que reducirá su eficacia.
Anticonceptivos hormonales: Etinilestradiol, noretindrona y otros progestógenos	↓ etinilestradiol, noretindrona, y otros progestógenos Debido a la inducción de CYP3A/UGT por LUM	Los anticonceptivos hormonales, incluso los inyectables orales, transdérmicos e implantables, no deben considerarse como un método anticonceptivo eficaz cuando se administran conjuntamente con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de los anticonceptivos hormonales, lo que puede reducir su eficacia.
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizado después de un trasplante de órgano)	↔ LUM, IVA ↓ ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus Debido a la inducción de CYP3A por LUM	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con estos inmunosupresores. Lumacaftor/ivacaftor disminuirá la exposición de estos inmunosupresores, lo que puede reducir la eficacia de estos inmunosupresores. El uso de lumacaftor/ivacaftor en pacientes con trasplante de órgano no ha sido estudiado.
Inhibidores de la bomba de protones: Esomeprazol, lansoprazol, omeprazol	↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos inhibidores de la bomba de protones para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos inhibidores de la bomba de protones, lo que puede reducir su eficacia.



Tabla 3: Interacciones con otros medicamentos establecidas y otras potencialmente significativas - recomendaciones de dosis para el uso de lumacaftor/ivacaftor con otros medicamentos		
Clase de drogas concomitantes: Nombre del medicamento	Efecto	Comentario clínico
Productos medicinales concomitantes de mayor relevancia clínica		
Hierbas: Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↔ LUM ↓ IVA Debido a la inducción de CYP3A por la hierba de San Juan	No se recomienda el uso concomitante de lumacaftor/ivacaftor con hierba de San Juan. La exposición de ivacaftor disminuirá, lo que puede reducir la eficacia de lumacaftor/ivacaftor.
Otros medicamentos concomitantes de importancia clínica		
Antiarrítmicos: Digoxina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ digoxina Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp	La concentración sérica de digoxina debe controlarse y la dosis debe ajustarse para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de digoxina.
Anticoagulantes: warfarina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ warfarina Debido a la posible inducción o inhibición de CYP2C9 por LUM	La Relación Internacional Normalizada (INR, por sus siglas en inglés) debe controlarse cuando se requiera la administración de warfarina con lumacaftor/ivacaftor. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de warfarina.
Antidepresivos: <i>citalopram, escitalopram, sertralina</i>	↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralina Debido a la inducción de CYP3A/2C19 por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos antidepresivos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de estos antidepresivos, lo que puede reducir su eficacia.
Corticosteroides, sistémicos: metilprednisolona, prednisona	↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolona, prednisona Debido a la inducción de CYP3A por LUM	Se puede requerir una dosis más alta de estos corticosteroides sistémicos para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede disminuir la exposición de metilprednisolona y prednisona, lo que puede reducir su eficacia.
Bloqueadores de H2: ranitidina	↔ LUM, IVA ↑ o ↓ ranitidina Debido a la inducción o inhibición potencial de P-gp	Puede ser necesario ajustar la dosis de ranitidina para obtener el efecto clínico deseado. Lumacaftor/ivacaftor puede alterar la exposición de ranitidina.
Nota: ↑ = incremento, ↓ = disminución, ↔ = sin cambio; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor. * Basado en estudios clínicos de interacción medicamento-medicamento. Todas las otras interacciones de medicamentos que se muestran son predichas.		

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:



Edad	Dosis de Orkambi	Dosis diaria total
6 a 11 años	Dos comprimidos de lumacaftor de 100 mg/ivacaftor de 125 mg cada 12 horas	lumacaftor de 400 mg/ivacaftor 500 mg
12 años en adelante	Dos comprimidos de lumacaftor de 200 mg/ivacaftor de 125 mg cada 12 horas	lumacaftor 800 mg/ivacaftor 500 mg

Una comida o un refrigerio que contenga grasa se debe consumir justo antes o justo después de la dosificación.

Las comidas y refrigerios recomendados en las pautas de FQ o las comidas recomendadas en las pautas nutricionales estándar contienen cantidades adecuadas de grasa. Ejemplos de comidas o refrigerios que contienen grasa son aquellos preparados con mantequilla o aceites o aquellos que contienen huevos, quesos, nueces, leche entera o carnes.

Dosis olvidada

Si han pasado menos de 6 horas desde la dosis olvidada, la dosis programada de lumacaftor/ivacaftor se debe tomar con alimentos que contengan grasa. Si han transcurrido más de 6 horas, se debe indicar al paciente que espere hasta la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh). Se recomienda una reducción de la dosis para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child Pugh).

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh), pero se espera que la exposición sea mayor que en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Por lo tanto, después de sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento, lumacaftor/ivacaftor debe usarse con precaución con una dosis reducida.

Para ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia hepática, consulte la Tabla 2.

Insuficiencia Hepática	Ajuste de dosis	Dosis diaria total
Insuficiencia hepática leve (Clase A de Child Pugh)	No hay ajuste de dosis	<ul style="list-style-type: none"> Para pacientes de 6 a 11 años 400 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor Para pacientes de 12 años en adelante 800 mg de lumacaftor + 500 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child Pugh)	2 comprimidos en la mañana + 1 comprimido en la noche (12 horas después)	<ul style="list-style-type: none"> Para pacientes de 6 a 11 años 300 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor Para pacientes de 12 años en adelante 600 mg de lumacaftor + 375 mg de ivacaftor
Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child Pugh)	1 comprimido cada 12 horas (o una dosis menor)	<ul style="list-style-type: none"> Para pacientes de 6 a 11 años 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (o una dosis menor) Para pacientes de 12 años en adelante 400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor (o una dosis menor)

Uso concomitante de inhibidores de CYP3A

No es necesario ajustar la dosis cuando se inician los inhibidores de CYP3A en pacientes que actualmente toman lumacaftor/ivacaftor. Sin embargo, al iniciar lumacaftor/ivacaftor en



pacientes que toman inhibidores potentes de CYP3A, reduzca la dosis de lumacaftor/ivacaftor a 1 comprimido diario o 1 sobre en días alternos durante la primera semana de tratamiento. Después de este período, continúe con la dosis diaria recomendada.

Si lumacaftor/ivacaftor se interrumpe durante más de 1 semana y luego se reinicia mientras se toman potentes inhibidores de CYP3A, reduzca la dosis de lumacaftor/ivacaftor a 1 comprimido diario o 1 sobre en días alternos durante la primera semana de reinicio del tratamiento. Después de este período, continúe con la dosis diaria recomendada.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda precaución al usar lumacaftor/ivacaftor en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor o igual a 30 mL/min) o enfermedad renal en etapa terminal.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia del lumacaftor/ivacaftor en niños menores de 2 años aún no se han estudiado.

Personas mayores

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de lumacaftor/ivacaftor en pacientes de 65 años o más.

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. 2020005656 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles
- Inserto Versión Agosto 2018 (basado en CCDS10) allegado mediante radicado No. 20191179628
- Información para prescribir Lumacaftor/Ivacaftor Versión 1.0, Fecha de Versión: 2 Agosto 2019 allegado mediante radicado No. 20191179628

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las respuestas presentadas por el interesado en respuesta al concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, no son suficientes para resolver las inquietudes planteadas por la Sala, en particular la demostración de un balance riesgo-beneficio favorable en el largo plazo.

En relación con el beneficio en la VEF1, el efecto evidenciado en los estudios clínicos presentados parece sobreestimado al tomar como valor el promedio de las semanas 16 y 24, aun así, no parece de relevancia clínica dado que es menor del 5% y los datos de seguimiento sugieren una reducción del mismo en el largo plazo.

Los resultados en la reducción de exacerbaciones pulmonares no son claros y se evidencia una tendencia a la disminución en el largo plazo y el interesado presenta el resultado de un modelamiento que no sustituye datos de estudios clínicos con poder estadístico suficiente.



Los resultados en calidad de vida no fueron consistentes en los estudios con las herramientas de evaluación utilizadas y por lo tanto la Sala considera que se requieren datos a más largo plazo que permitan identificar sin lugar a dudas el real beneficio del producto de la referencia.

Por lo anterior, la Sala recomienda negar la evaluación farmacológica del producto lumacaftor/ivacaftor en la indicación solicitada.

3.1.1.4. VIZIMPRO® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20188488
Radicado : 20201165464
Fecha : 15/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 30 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.



El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP: erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)



Reacciones adversas ^a	Dacomitinib (n = 227)			Gefitinib (n = 227)		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^a	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.

^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.

^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadecis, paroniquia.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.



La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC_{0-96 h} (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) (n=14) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H₂) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H₂ si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H₂.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC_{última} y C_{máx}) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)¹ a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.



Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. • Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. • En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. • En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (< 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir versión LLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201165464
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201165464

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:

- Con respecto al estudio ARCHER-1050:

Explicar el proceso para definir la posología utilizada en el ensayo clínico ARCHER-1050, en particular, presentar datos en relación con el establecimiento de dosis equipotentes respecto al comparador.

Teniendo en cuenta las altas tasas de disminución de dosis por efectos adversos en el grupo dacomitinib versus gefitinib (66.1% vs. 8%), explicar y justificar el inicio del tratamiento con 45 mg, ya que al reducir las dosis a 30 o 15 mg los resultados de eficacia mejoran.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consultada la información allegada (Future Oncol. (2019) 15(24), 2795–2805), la Sala le solicita al interesado que justifique la relación dosis-respuesta teniendo una aparente falta de concordancia entre la eficacia y la dosis (45 vs. 30 vs. 15 mg) y por otro lado entre la dosis administrada y los niveles plasmáticos alcanzados (mayores concentraciones con las dosis menores). Adicionalmente explicar con base en estos resultados por qué el esquema posológico no inicia con la menor dosis.

Explicar la relevancia clínica de la OS evaluada a los 31.3 meses de seguimiento (34.1 vs. 26.8 meses $p=0,0438$) teniendo en cuenta las altas tasas de eventos adversos grado 3 y 4, tales como diarrea, eritrodisestesia palmoplantar y estomatitis.

Teniendo en cuenta las curvas de Kaplan-Meier presentadas en el estudio ARCHER-1050, explicar el comportamiento de los datos en los que inicialmente sugiere una disminución de la OS en el grupo que recibió dacomitinib (hasta mes 10) posteriormente un aumento de OS hasta el mes 36 que muestra la tendencia a desvanecerse en los siguientes meses.

Explicar las diferencias de respuesta de eficacia en los subgrupos de pacientes asiáticos y no asiáticos, así como su incidencia en el balance beneficio-riesgo para la población colombiana.

Allegar datos más actualizados sobre el estudio en curso ARCHER-1050 y otros si están disponibles, especialmente en lo atinente al desenlace de OS y calidad de vida.

• En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR:

Una vez revisada la versión 0.4 del PGR del producto Vizimpro, se solicita incluir los riesgos importantes identificados, desórdenes severos de la piel y estomatitis, junto a sus respectivas actividades del plan de Farmacovigilancia y medidas de minimización, y allegar los cuestionarios específicos en español relacionados en el PGR.

Por último, la Sala considera que la molécula dacomitinib es similar en su estructura al comparador gefitinib, por tanto, no recomienda la protección de la nueva entidad química.

3.1.1.5. VIZIMPRO® 45 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20188493
Radicado : 20201165475
Fecha : 15/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 45 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

TP: erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)



Reacciones adversas ^a	Dacomitinib (n = 227)			Gefitinib (n = 227)		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.

^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.

^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadecis, paroniquia.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.



La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el $ABC_{0-96\text{ h}}$ (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) ($n=14$) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H_2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H_2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H_2 .

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC_{última} y C_{máx}) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.



Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. • Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. • En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. • En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (< 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir versión LLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201165475
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201165475

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:

- Con respecto al estudio ARCHER-1050:

Explicar el proceso para definir la posología utilizada en el ensayo clínico ARCHER-1050, en particular, presentar datos en relación con el establecimiento de dosis equipotentes respecto al comparador.

Teniendo en cuenta las altas tasas de disminución de dosis por efectos adversos en el grupo dacomitinib versus gefitinib (66.1% vs. 8%), explicar y justificar el inicio del tratamiento con 45 mg, ya que al reducir las dosis a 30 o 15 mg los resultados de eficacia mejoran.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consultada la información allegada (Future Oncol. (2019) 15(24), 2795–2805), la Sala le solicita al interesado que justifique la relación dosis-respuesta teniendo una aparente falta de concordancia entre la eficacia y la dosis (45 vs. 30 vs. 15 mg) y por otro lado entre la dosis administrada y los niveles plasmáticos alcanzados (mayores concentraciones con las dosis menores). Adicionalmente explicar con base en estos resultados por qué el esquema posológico no inicia con la menor dosis.

Explicar la relevancia clínica de la OS evaluada a los 31.3 meses de seguimiento (34.1 vs. 26.8 meses $p=0,0438$) teniendo en cuenta las altas tasas de eventos adversos grado 3 y 4, tales como diarrea, eritrodismestesia palmoplantar y estomatitis.

Teniendo en cuenta las curvas de Kaplan-Meier presentadas en el estudio ARCHER-1050, explicar el comportamiento de los datos en los que inicialmente sugiere una disminución de la OS en el grupo que recibió dacomitinib (hasta mes 10) posteriormente un aumento de OS hasta el mes 36 que muestra la tendencia a desvanecerse en los siguientes meses.

Explicar las diferencias de respuesta de eficacia en los subgrupos de pacientes asiáticos y no asiáticos, así como su incidencia en el balance beneficio-riesgo para la población colombiana.

Allegar datos más actualizados sobre el estudio en curso ARCHER-1050 y otros si están disponibles, especialmente en lo atinente al desenlace de OS y calidad de vida.

• En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR:

Una vez revisada la versión 0.4 del PGR del producto Vizimpro, se solicita incluir los riesgos importantes identificados, desordenes severos de la piel y estomatitis, junto a sus respectivas actividades del plan de Farmacovigilancia y medidas de minimización, y allegar los cuestionarios específicos en español relacionados en el PGR.

Por último, la Sala considera que la molécula dacomitinib es similar en su estructura al comparador gefitinib, por tanto, no recomienda la protección de la nueva entidad química.

3.1.1.6. VIZIMPRO® 15 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20188491
Radicado : 20201165470
Fecha : 15/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 15 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera



periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

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

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia



según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^u	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)



Reacciones adversas ^a	Dacomitinib (n = 227)			Gefitinib (n = 227)		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^a	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
<i>Trastornos de las uñas</i>						
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.

^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.

^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadecis, paroniquia.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.



La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el $ABC_{0-96\text{ h}}$ (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) ($n=14$) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H_2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H_2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H_2 .

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC_{última} y C_{máx}) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos *in vitro*, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)¹ a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.



Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis. • Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea. • En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis. • En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (< 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir versión LLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201165470
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201165470

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:

- Con respecto al estudio ARCHER-1050:

Explicar el proceso para definir la posología utilizada en el ensayo clínico ARCHER-1050, en particular, presentar datos en relación con el establecimiento de dosis equipotentes respecto al comparador.

Teniendo en cuenta las altas tasas de disminución de dosis por efectos adversos en el grupo dacomitinib versus gefitinib (66.1% vs. 8%), explicar y justificar el inicio del tratamiento con 45 mg, ya que al reducir las dosis a 30 o 15 mg los resultados de eficacia mejoran.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consultada la información allegada (Future Oncol. (2019) 15(24), 2795–2805), la Sala le solicita al interesado que justifique la relación dosis-respuesta teniendo una aparente falta de concordancia entre la eficacia y la dosis (45 vs. 30 vs. 15 mg) y por otro lado entre la dosis administrada y los niveles plasmáticos alcanzados (mayores concentraciones con las dosis menores). Adicionalmente explicar con base en estos resultados por qué el esquema posológico no inicia con la menor dosis.

Explicar la relevancia clínica de la OS evaluada a los 31.3 meses de seguimiento (34.1 vs. 26.8 meses $p=0,0438$) teniendo en cuenta las altas tasas de eventos adversos grado 3 y 4, tales como diarrea, eritrodismestesia palmoplantar y estomatitis.

Teniendo en cuenta las curvas de Kaplan-Meier presentadas en el estudio ARCHER-1050, explicar el comportamiento de los datos en los que inicialmente sugiere una disminución de la OS en el grupo que recibió dacomitinib (hasta mes 10) posteriormente un aumento de OS hasta el mes 36 que muestra la tendencia a desvanecerse en los siguientes meses.

Explicar las diferencias de respuesta de eficacia en los subgrupos de pacientes asiáticos y no asiáticos, así como su incidencia en el balance beneficio-riesgo para la población colombiana.

Allegar datos más actualizados sobre el estudio en curso ARCHER-1050 y otros si están disponibles, especialmente en lo atinente al desenlace de OS y calidad de vida.

• En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR:

Una vez revisada la versión 0.4 del PGR del producto Vizimpro, se solicita incluir los riesgos importantes identificados, desordenes severos de la piel y estomatitis, junto a sus respectivas actividades del plan de Farmacovigilancia y medidas de minimización, y allegar los cuestionarios específicos en español relacionados en el PGR.

Por último, la Sala considera que la molécula dacomitinib es similar en su estructura al comparador gefitinib, por tanto, no recomienda la protección de la nueva entidad química.

3.1.1.7 SPRAVATO

Expediente : 20188686
Radicado : 20201167362
Fecha : 17/09/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada atomizador contiene 32.2 mg de Esketamina pura

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:

SPRAVATO® está indicado para la depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés) (Trastorno depresivo mayor en adultos que no han respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes para tratar el episodio depresivo actual).

SPRAVATO® está indicado, en conjunto con terapia antidepresiva oral, para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor severo para quienes es necesario el control urgente de los síntomas.



No se ha demostrado que SPRAVATO® sea efectivo para prevenir el suicidio o para reducir la ideación o el comportamiento suicida. El uso de SPRAVATO® no excluye la necesidad de hospitalización, si está clínicamente justificado.

Contraindicaciones:

SPRAVATO® está contraindicado en pacientes para quienes un incremento de la presión arterial o la presión intracraneal representa un riesgo grave (ver sección Advertencias y precauciones - Efecto sobre la presión arterial):

- Pacientes con enfermedad vascular debido a un aneurisma conocido (incluyendo la aorta intracraneal, torácica o abdominal o vasos arteriales periféricos).
- Pacientes con antecedente conocido de hemorragia intracerebral. SPRAVATO® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esketamina, ketamina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

No se ha demostrado que SPRAVATO® sea efectivo para prevenir el suicidio o para reducir la ideación o el comportamiento suicida.

El uso de SPRAVATO® para la rápida reducción de los síntomas depresivos en pacientes adultos con trastorno depresivo mayor severo para quienes es necesario el control urgente de los síntomas no excluye la necesidad de hospitalización, si está clínicamente justificado. Monitorear de cerca a todos los pacientes tratados con antidepresivos, incluyendo los pacientes tratados con SPRAVATO®, para detectar el empeoramiento clínico o la aparición de pensamientos y comportamientos suicidas, especialmente durante los primeros meses del tratamiento farmacológico y cuando se cambie la dosis. Se debe alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar asesoría médica de inmediato si se presentan estos síntomas.

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa, por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede incrementarse en las primeras etapas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedente de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del comienzo del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben recibir un monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

Efecto sobre la presión arterial

SPRAVATO® puede causar incrementos transitorios de la presión arterial sistólica y/o diastólica cuyo punto máximo se alcanza aproximadamente 40 minutos después de la administración del fármaco y duran aproximadamente de 1 - 2 horas (ver sección Reacciones adversas). Los pacientes con condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir SPRAVATO® y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo (ver sección Contraindicaciones). Ejemplos de condiciones que deben considerarse cuidadosamente incluyen:

- Hipertensión inestable o mal controlada.
- Antecedente (dentro de 6 semanas) de un evento cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio (IM). Los pacientes con antecedente de un infarto de miocardio deben estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración de la dosis.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antecedente (dentro de los 6 meses) de accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio.
- Enfermedad valvular hemodinámicamente significativa como insuficiencia mitral, estenosis aórtica o insuficiencia aórtica.
- Insuficiencia cardíaca Clase III-IV de cualquier etiología de la New York Heart Association (NYHA).

La administración de SPRAVATO® puede elevar temporalmente la presión arterial durante aproximadamente 1-2 horas. La presión arterial debe evaluarse antes de la dosificación con SPRAVATO®. En pacientes cuya presión arterial previa a la administración de la dosis se considera elevada (como guía general: >140/90 mmHg para pacientes < 65 años de edad y >150/90 mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), es apropiado considerar terapias de estilo de vida y/o farmacológicas para reducir la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con SPRAVATO®. La decisión de retrasar o no la terapia con SPRAVATO®, debe tener en cuenta el equilibrio entre el beneficio y el riesgo en pacientes individuales.

La presión arterial debe monitorearse después de la administración de la dosis hasta que la presión arterial retorne a niveles aceptables. Si la presión arterial permanece demasiado alta, se debe buscar rápidamente la asistencia de profesionales con experiencia en el manejo de la presión arterial. Los pacientes que experimentan síntomas de una crisis hipertensiva deben ser referidos inmediatamente para recibir atención de emergencia. Controlar de cerca la presión arterial con el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes o inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) (ver sección Interacciones).

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se ha reportado que SPRAVATO® causa somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad durante los estudios clínicos (ver sección Reacciones adversas). Estos efectos pueden afectar la atención, el juicio, el pensamiento, la velocidad de reacción y las habilidades motoras. La tolerancia a los efectos descritos anteriormente puede desarrollarse después de algunas sesiones de tratamiento. En cada sesión de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados por un profesional de salud para evaluar si el paciente es considerado clínicamente estable (ver sección Dosis y administración -Observación posterior a la administración).

Deterioro cognitivo a corto plazo

En un estudio en voluntarios sanos, una dosis única de SPRAVATO® causó una disminución del rendimiento cognitivo 40 minutos después de la dosis. En comparación con sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con SPRAVATO® requirieron un mayor esfuerzo para completar las pruebas cognitivas a los 40 minutos después de la dosis. El rendimiento cognitivo y el esfuerzo mental fueron comparables entre SPRAVATO® y el placebo a las 2 horas después de la dosis. La somnolencia fue comparable después de 4 horas posteriores a la dosis.

Deterioro cognitivo a largo plazo

Se ha reportado deterioro cognitivo a largo plazo y de la memoria con el uso a largo plazo de ketamina o abuso de drogas. Estos efectos no se incrementaron con el tiempo y fueron reversibles después de discontinuar la ketamina. En los estudios clínicos, el efecto del atomizador nasal de esketamina sobre el funcionamiento cognitivo se evaluó con el tiempo y el rendimiento se mantuvo estable.

Efecto sobre la conducción

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de SPRAVATO® sobre la capacidad para conducir (ver sección Estudios clínicos - Efectos sobre la conducción). Antes de la administración de SPRAVATO®, recomendar a los pacientes que no participen en actividades potencialmente peligrosas que requieren una alerta mental completa y

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño sosegado (Ver sección Advertencias y precauciones – Potencial de deterioro cognitivo y motor).

Efectos sobre la vejiga

Se han reportado casos de cistitis intersticial en sujetos que usan ketamina para uso recreativo o para el tratamiento del dolor crónico a dosis altas con el uso a largo plazo. En estudios clínicos con el atomizador nasal de esketamina, los sujetos fueron evaluados por síntomas de cistitis, dolor de vejiga y cistitis intersticial. No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con esketamina en ninguno de los estudios, que incluyeron el tratamiento hasta por un año (ver sección Estudios clínicos).

Abuso y dependencia de drogas

Abuso

Las personas con un antecedente de abuso o dependencia de drogas pueden estar en mayor riesgo de abuso y mal uso de SPRAVATO®. Se recomienda una consideración cuidadosa antes del tratamiento de personas con antecedente de trastorno por consumo de sustancias, incluyendo alcohol. Se recomienda monitorear los signos de abuso o dependencia.

El potencial de abuso, mal uso y recreación de SPRAVATO® se minimiza debido al diseño del producto y la administración que se realiza bajo la supervisión de un profesional de la salud.

La ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, ha sido reportada como una droga de abuso. En un estudio del potencial abuso realizado en usuarios de multidrogas recreativas (n = 41), dosis únicas del atomizador nasal de esketamina (84 mg y 112 mg) y el fármaco de control positivo, ketamina intravenosa (0.5 mg/kg infundido durante 40 minutos) produjeron puntuaciones significativamente mayores que el placebo en valoraciones subjetivas del "gusto por las drogas" y en otras medidas de efectos subjetivos de la droga.

Dependencia

Se ha reportado dependencia y tolerancia con el uso prolongado de ketamina. Las personas que dependían de ketamina reportaron síntomas de abstinencia de ansias, ansiedad, temblores, sudoración y palpitations. Se recomienda monitorear los signos de dependencia.

Otras poblaciones en riesgo

SPRAVATO® debe usarse con precaución en pacientes con las siguientes condiciones. Estos pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir SPRAVATO® y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo:

- Presencia o antecedente de psicosis.
- Presencia o antecedentes de manía o trastorno bipolar.
- Hipertiroidismo que no ha sido suficientemente tratado.
- Insuficiencia pulmonar significativa.
- Los pacientes con bradi- o taquiarritmias conocidas no controladas que conllevan a la inestabilidad hemodinámica.
- Antecedente de lesión cerebral, encefalopatía hipertensiva, terapia intratecal con derivaciones ventriculares o cualquier otra condición asociada con el incremento de la presión intracraneal.

Reacciones adversas:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A lo largo de esta sección, se describen las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados con el uso de esketamina basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con esketamina no puede establecerse de manera fiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas de estudios clínicos en la depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés)

SPRAVATO® fue evaluado por seguridad en 1709 pacientes diagnosticados con TRD [pacientes con MDD y pacientes que no respondieron por lo menos a dos tratamientos antidepresivos (ADs, por sus siglas en inglés) orales, de dosis y duración adecuada, en el mayor episodio depresivo actual] a partir de cinco estudios de fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 estudios a largo plazo) y un estudio con rango de dosis de fase 2. De todos los pacientes tratados con esketamina en los estudios completados de fase 3, 479 (29.9%) recibieron al menos 6 meses de exposición al tratamiento y 178 (11.1%) recibieron al menos 12 meses de exposición.

Reacciones adversas en pacientes con trastorno depresivo mayor severo que necesitan control urgente de los síntomas

SPRAVATO® se evaluó por seguridad en 262 pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor que tienen ideación e intento de suicidio de dos estudios de fase 3 y un estudio de fase 2. En general, el perfil de seguridad de SPRAVATO® de este programa clínico fue generalmente similar al observado en estudios para TRD.

Eventos adversos reportados como razones para la discontinuación del tratamiento

En estudios a corto plazo en pacientes adultos (TRD3001/TRD3002 agrupados) y ancianos (TRD3005) con TRD, la proporción de pacientes que recibieron SPRAVATO® más AD oral y discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso fue 4.6% para adultos y 5.6% para pacientes ancianos, respectivamente, en comparación con el 1.4% para adultos y 3.1% para pacientes ancianos que recibieron AD oral más placebo en atomizador nasal. En un estudio a largo plazo, las tasas de discontinuación debido a un evento adverso fueron similares para los pacientes que recibieron SPRAVATO® más AD oral y AD oral más placebo en atomizador nasal, 2.6% y 2.1%, respectivamente. En todos los estudios de fase 3 en TRD, los eventos adversos que conllevaron a la discontinuación de SPRAVATO® en más de 2 pacientes (> 0.1%) fueron (en orden de frecuencia): ansiedad, depresión, incremento de la presión arterial, mareos, ideación suicida, disociación, náuseas, vómito, dolor de cabeza, debilidad muscular, vértigo, hipertensión, ataque de pánico y sedación.

En los estudios agrupados de fase 3, SUI3001/SUI3002, el 6.2% (14/227) de los pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor que tienen ideación e intento de suicidio en el grupo de SPRAVATO® + SOC y el 3.6% (8/225) de los pacientes en el grupo del placebo + SOC experimentaron eventos adversos que conllevaron a la discontinuación. Los eventos adversos que conllevaron a la discontinuación en > 1 sujeto en el grupo de SPRAVATO® + SOC fueron: disociación, incremento de la presión arterial, trastorno de despersonalización/ desrealización y náuseas.

Reacciones adversas frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes tratados con SPRAVATO® más AD oral (incidencia \geq 10% y mayor que AD oral más placebo en atomizador nasal) fueron disociación, mareos, náuseas, sedación, dolor de cabeza, disgeusia, hipoestesia, vértigo, ansiedad, incremento de la presión arterial, y vómitos. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve o moderada, reportadas después de la dosis el día de la administración y resueltas el mismo día.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones adversas que ocurren en pacientes tratados con SPRAVATO® a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral y placebo en atomizador nasal*				
	Población en estudio doble ciego		Población en estudio abierto	
	SPRAVATO® + AD oral (N = 849)	AD oral + placebo en atomizador nasal (N = 742)	SPRAVATO® + AD oral (N = 1335)	Toda la población con SPRAVATO® (N = 1971)
Desórdenes psiquiátricos				
Disociación†	351 (41.3%)	67 (9.0%)	512 (38.4%)	821 (41.7%)
Ansiedad†	108 (12.7%)	54 (7.3%)	161 (12.1%)	271 (13.7%)
Estado de ánimo eufórico	41 (4.8%)	6 (0.8%)	51 (3.8%)	94 (4.8%)
Aflicción emocional†	26 (3.1%)	4 (0.5%)	33 (2.5%)	61 (3.1%)
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos†	293 (34.5%)	71 (9.6%)	491 (36.8%)	747 (37.9%)
Sedación†	200 (23.6%)	66 (8.9%)	321 (24.0%)	510 (25.9%)
Dolor de cabeza†	172 (20.3%)	114 (15.4%)	294 (22.0%)	468 (23.7%)
Disgeusia†	170 (20.0%)	88 (11.9%)	207 (15.5%)	350 (17.8%)
Hipoestesia†	139 (16.4%)	11 (1.5%)	204 (15.3%)	321 (16.3%)
Letargo†	64 (7.5%)	28 (3.8%)	97 (7.3%)	167 (8.5%)
Deterioro mental†	39 (4.6%)	10 (1.3%)	61 (4.6%)	96 (4.9%)
Disartria†	21 (2.5%)	2 (0.3%)	37 (2.8%)	59 (3.0%)
Temblores†	19 (2.2%)	11 (1.5%)	28 (2.1%)	52 (2.6%)
Nistagmo	3 (0.4%)	0	10 (0.7%)	13 (0.7%)
Trastornos del oído y del laberinto				
Vértigo†	133 (15.7%)	17 (2.3%)	211 (15.8%)	321 (16.3%)
Trastornos cardíacos				
Taquicardia†	15 (1.8%)	4 (0.5%)	19 (1.4%)	36 (1.8%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Irritación de garganta†	71 (8.4%)	32 (4.3%)	117 (8.8%)	183 (9.3%)
Malestar nasal †	60 (7.1%)	38 (5.1%)	96 (7.2%)	150 (7.6%)
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	218 (25.7%)	60 (8.1%)	321 (24.0%)	532 (27.0%)
Vómito	82 (9.7%)	18 (2.4%)	123 (9.2%)	210 (10.7%)
Boca seca	34 (4.0%)	14 (1.9%)	42 (3.1%)	79 (4.0%)
Hipersecreción salival	7 (0.8%)	1 (0.2%)	5 (0.4%)	11 (0.6%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Hiperhidrosis†	36 (4.2%)	11 (1.5%)	56 (4.2%)	96 (4.9%)
Trastornos renales y urinarios				
Poliaquiuria†	21 (2.5%)	6 (0.8%)	43 (3.2%)	65 (3.3%)
Disuria	10 (1.2%)	0	29 (2.2%)	39 (2.0%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración				
Sentirse ebrio	32 (3.8%)	2 (0.3%)	31 (2.3%)	60 (3.0%)
Sentirse anormal	29 (3.4%)	4 (0.5%)	53 (4.0%)	77 (3.9%)
Astenia	11 (1.3%)	3 (0.4%)	38 (2.8%)	49 (2.5%)
Trastorno de la marcha	5 (0.6%)	2 (0.3%)	6 (0.4%)	11 (0.6%)
Investigaciones				
Incremento de la presión arterial†	105 (12.4%)	34 (4.6%)	166 (12.4%)	258 (13.1%)

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Nota: Los siguientes estudios están incluidos en la población en estudio doble ciego: TRD2003 (Fase doble ciego), TRD3001, TRD3002, TRD3003 (Fase de mantenimiento), TRD3005, SUI2001, SUI3001, SUI3002. Los siguientes estudios están incluidos en la población en estudio abierto: TRD2003 (fase abierta), TRD3003 (datos de inducción y optimización de pacientes de entrada directa), TRD3004. "Toda la población con SPRAVATO®" incluye a todos los pacientes en el grupo con SPRAVATO® en cualquier fase en TRD2003, TRD3001, TRD3002, TRD3003, TRD3004, TRD3005, SUI2001, SUI3001, SUI3002.

† Los siguientes términos fueron combinados:

Disociación incluye: disociación; trastorno de despersonalización/desrealización; desrealización; trastorno disociativo; recuerdos recurrentes; alucinación; alucinación auditiva; alucinación visual; espejismo; alucinación somática; alucinaciones mixtas, hiperacusia; tinnitus; diplopía; visión borrosa; malestar ocular; fofobia; deterioro visual; disestesia; disestesia oral; parestesia; parestesia oral; parestesia faríngea; percepción del tiempo alterada; soñar despierto; percepción delirante; sensación de calor; sensación de frío; sensación de cambio de temperatura corporal.

Ansiedad incluye: ansiedad; ansiedad anticipatoria; trastorno de la ansiedad; trastorno generalizado de la ansiedad; agitación; miedo; nerviosismo; tensión; ataque de pánico; trastorno de pánico; reacción de pánico; sensación de nerviosismo; irritabilidad; temblor psicogénico, hiperactividad psicomotora.

Aflicción emocional incluye: aflicción emocional, llanto, disforia.

Mareos incluye: mareos; mareo postural; mareos por procedimiento; mareos por esfuerzo.

Sedación incluye: sedación; somnolencia; estado alterado de la conciencia; nivel deprimido de la conciencia; hipersomnia; estupor.

Dolor de cabeza incluye: dolor de cabeza; dolor de cabeza por sinusitis.

Disgeusia incluye: disgeusia; hipogeusia.

Hipoestesia incluye: hipoestesia; hipoestesia oral; hipoestesia dental; hipoestesia faríngea; hipoestesia intranasal.

Letargo incluye: letargo; fatiga; apatía; retraso psicomotor.

Deterioro mental incluye: deterioro mental; estado confusional; alteración en la atención.

Disartria incluye: disartria; trastorno del habla; habla lenta

Temblor incluye: temblor; temblor de intención.

Vértigo incluye: vértigo; vértigo posicional.

Taquicardia incluye: taquicardia sinusal; taquicardia; frecuencia cardíaca incrementada; extrasístole.

Malestar nasal incluye: malestar nasal; encostramiento nasal; sequedad nasal; prurito nasal.

Irritación de la garganta incluye: irritación de la garganta; dolor orofaríngeo.

Hiperhidrosis incluye: hiperhidrosis; sudor frío.

Poliaquiuria incluye: poliaquiuria; trastorno de la micción; urgencia de la micción.

Incremento de la presión arterial incluye: incremento de la presión arterial; incremento de la presión arterial sistólica; incremento de la presión arterial diastólica; hipertensión; enfermedad cardíaca hipertensiva; crisis hipertensiva.

La tabla 2 muestra la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes tratados con SPRAVATO® más AD oral a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral más placebo en atomizador nasal.

La desrealización y la despersonalización. Estas reacciones adversas se reportaron como transitorias y autolimitadas y ocurrieron en el día de la administración. La disociación se reportó como de intensidad severa con una incidencia de menos de 4% en todos los estudios. Los síntomas de la disociación generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis y la severidad tendió a reducirse con el tiempo con los tratamientos repetidos.

Sedación/somnolencia

Las reacciones adversas de la sedación y la somnolencia fueron principalmente de severidad leve o moderada, ocurrieron el día de la administración y se resolvieron espontáneamente el mismo día. Los efectos sedantes generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis. Las tasas de la somnolencia fueron relativamente estables a lo largo del tiempo durante el tratamiento a largo plazo. En los casos de sedación, no se observaron síntomas de dificultad respiratoria, y los parámetros hemodinámicos (incluyendo los signos vitales y la saturación de oxígeno) se mantuvieron dentro de los rangos normales.

Cognición deteriorada

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios a corto plazo, el tratamiento con SPRAVATO® más AD oral no influyó en ningún aspecto en la cognición estudiada en pacientes adultos con TRD y no se asoció con ningún cambio sistemático en la cognición en los pacientes ancianos. Consistentemente, en los estudios a largo plazo, el rendimiento en cada una de las pruebas cognitivas relativas al estado basal mostró una leve mejoría o se mantuvo estable en cada fase de tratamiento.

En el subgrupo de ancianos (≥ 65 años de edad) se observó una prolongación del tiempo de reacción a partir de la semana 20 y hasta el final del estudio, sin embargo, el rendimiento en otras pruebas cognitivas se mantuvo estable.

Cambios en la presión arterial

Los incrementos promedio ajustados por el placebo en la presión arterial sistólica y diastólica (SBP y DBP, por sus siglas en inglés) con el tiempo fueron de aproximadamente 7 a 9 mmHg en SBP y de 4 a 6 mmHg en DBP después de 40 minutos posteriores a la administración de la dosis y de 2 a 5 mmHg en SBP y 1 a 3 mmHg en DBP después de 1.5 horas posteriores a la administración de la dosis en los pacientes que recibieron SPRAVATO® más antidepresivos orales.

Tabla 3: Incrementos de la presión arterial en ensayos doble ciego, controlados aleatorizados, a corto plazo, de SPRAVATO® + antidepresivo oral en comparación con el placebo en atomizador nasal + antidepresivo oral en el tratamiento de TRD

	Pacientes < 65 años		Pacientes ≥ 65 años	
	SPRAVATO® + AD oral N=346	Placebo + AD oral N=222	SPRAVATO® + AD oral N=72	Placebo + AD oral N=65
Presión arterial sistólica				
≥ 180 mmHg	9 (3%)	---	2 (3%)	1 (2%)
Incremento ≥ 40 mmHg	29 (8%)	1 (0.5%)	12 (17%)	1 (2%)
Presión arterial diastólica				
≥ 110 mmHg	13 (4%)	1 (0.5%)	---	---
Incremento ≥ 25 mmHg	46 (13%)	6 (3%)	10 (14%)	2 (3%)

Tolerabilidad nasal y sentido del olfato

En todos los estudios, la gran mayoría de los pacientes tratados con esketamina no tuvieron hallazgos en el examen nasal. Para los pacientes que tuvieron hallazgos nasales (incluyendo secreción nasal, costra nasal o eritema nasal), todos los eventos fueron de severidad leve, con la excepción de algunos hallazgos moderados. Los síntomas nasales posteriores a la dosis notificados con mayor frecuencia de intensidad moderada o severa (reportados por al menos 5% de los pacientes) en los estudios de fase 3 fueron rinorrea post-nasal, alteración del gusto y congestión nasal. Otros síntomas nasales de intensidad moderada o severa incluyeron: secreción nasal, tos, sequedad en el interior nariz y estornudos. Además, el sentido del olfato se evaluó en el tiempo; no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con SPRAVATO® más AD oral y aquellos tratados con AD oral más placebo en atomizador nasal durante la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003.

Peso corporal

SPRAVATO® no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre el peso corporal durante la administración a corto o largo plazo. En la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003, la proporción de pacientes con un incremento del peso corporal de $\geq 7\%$ fue comparable en los grupos con SPRAVATO® más AD oral frente a los grupos con AD oral más placebo en atomizador nasal (13.9% y 13.3%). En el estudio abierto a largo plazo TRD3004, un porcentaje similar de pacientes exhibió un incremento o disminución en el peso corporal de $\geq 7\%$ (7.4% y 9.1%, respectivamente). En TRD3004, el peso corporal promedio permaneció estable durante el tratamiento con SPRAVATO® más AD oral en la

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fase de inducción y la fase de mantenimiento (cambio promedio desde el estado basal \pm desviación estándar de -0.29 ± 2.15 kg en el día 28 y 0.44 ± 5.83 kg en la semana 48).

Valores de laboratorio

SPRAVATO® no se ha asociado con ningún cambio clínicamente importante en los parámetros de laboratorio en la química del suero, la hematología o el análisis de orina.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

El uso concomitante con depresores del SNC (por ejemplo, benzodiazepinas, opioides, alcohol) puede incrementar la sedación. Monitorear de cerca la sedación con el uso concomitante de SPRAVATO® con depresores del SNC.

El uso concomitante con psicoestimulantes (por ejemplo, anfetaminas, metilfenidato, modafanilo, armodafinilo) puede incrementar la presión arterial. Monitorear de cerca la presión arterial con el uso concomitante de SPRAVATO® con psicoestimulantes.

El uso concomitante con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) (por ejemplo, tranilcipromina, selegilina, fenelzina) puede incrementar la presión arterial. Monitorear de cerca la presión arterial con el uso concomitante de SPRAVATO® con IMAOs.

Interacciones farmacocinéticas

Esketamina es metabolizada ampliamente en el hígado. La vía metabólica principal de esketamina en los microsomas hepáticos humanos es la N-desmetilación para formar noresketamina. Las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) responsables de la N-desmetilación de la esketamina son CYP2B6 y CYP3A4 (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Efecto de otros fármacos sobre esketamina

Inhibidores de enzimas hepáticas

El pretratamiento de sujetos sanos con ticlopidina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP2B6, (250 mg dos veces al día durante 9 días antes y el día de la administración de esketamina) no tuvo efecto sobre la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de esketamina administrada como atomizador nasal. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC ∞) de esketamina se incrementó en aproximadamente 29%. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con ticlopidina.

El pretratamiento con claritromicina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP3A4, (500 mg dos veces al día durante 3 días antes y el día de la administración de esketamina) incrementa la C_{máx} y el AUC ∞ promedio de la esketamina administrada por vía nasal en aproximadamente 11% y 4%, respectivamente. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con claritromicina.

Inductores de enzimas hepáticas

El pretratamiento con rifampicina oral, un potente inductor de la actividad de múltiples enzimas CYP hepáticas como CYP3A4 y CYP2B6, (600 mg al día durante 5 días antes de la administración de esketamina) disminuyó los valores promedio de C_{máx} y AUC ∞ de esketamina administrada como un atomizador nasal en aproximadamente 17% y 28%, respectivamente.

Otros productos administrados como atomizador nasal



El uso concomitante de SPRAVATO® con otros medicamentos administrados por vía nasal se ha evaluado en los siguientes estudios de interacción farmacocinética. El pretratamiento de sujetos con antecedente de rinitis alérgica y pre-expuesto al polen de pasto con oximetazolina administrada como un atomizador nasal (2 atomizaciones de solución al 0.05% administrados 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

El pretratamiento de sujetos sanos con administración nasal de furoato de mometasona (200 mcg por día durante 2 semanas con la última dosis de furoato de mometasona administrada 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

Efecto de esketamina sobre otros fármacos

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas redujo el AUC ∞ plasmático promedio de midazolam oral (dosis única de 6 mg), un sustrato de CYP3A4 hepático, en aproximadamente 16%.

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas no afectó de AUC ∞ plasmático promedio de bupropión oral (dosis única de 150 mg), un sustrato de CYP2B6 hepático.

Vía de administración: Nasal

Dosificación / grupo etario:

Población pediátrica (17 años de edad y menores)

La seguridad y eficacia de SPRAVATO® no se ha establecido en pacientes de 17 años o menores.

Ancianos (65 años de edad y mayores)

En pacientes ancianos, la dosis inicial de SPRAVATO® es 28 mg (dosis inicial en el día 1, ver tabla 1). Las dosis posteriores se deben aumentar en incrementos de 28 mg hasta 56 mg u 84 mg, según la eficacia y la tolerabilidad.

Insuficiencia hepática

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

SPRAVATO® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child - Pugh). No se recomienda el uso en esta población. (Ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

Dosificación y administración:

SPRAVATO® debe administrarse junto con terapia antidepresiva (AD) oral.

Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal de SPRAVATO® y la observación posterior a la administración bajo la supervisión de un profesional de la salud.

SPRAVATO® es solo para uso nasal. El dispositivo de atomización nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en dos atomizaciones (una aplicación por fosa nasal). Para evitar la pérdida de medicamento, el dispositivo no debe prepararse antes de su uso. Está destinado a ser administrado por el paciente bajo la supervisión de un profesional de la salud, utilizando 1 dispositivo (para una dosis de 28 mg), 2 dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo.

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evaluación de la presión arterial antes y después del tratamiento

Evaluar la presión arterial antes de la dosificación con SPRAVATO® (consultar la sección Advertencias y precauciones).

Si la presión arterial basal está elevada (por ejemplo, > 140 mmHg sistólica, > 90 mmHg diastólica), considerar los riesgos de incrementos de la presión arterial a corto plazo y el beneficio del tratamiento de SPRAVATO® (consultar la sección Advertencias y precauciones). No administrar SPRAVATO® si un incremento en la presión arterial o la presión intracraneal presenta un riesgo grave (ver sección Contraindicaciones).

Después de la dosificación con SPRAVATO®, evaluar nuevamente la presión arterial aproximadamente a los 40 minutos y, posteriormente, según sea clínicamente justificado.

Si la presión arterial disminuye y el paciente parece clínicamente estable, el paciente puede retirarse al final del período de monitoreo posterior a la dosis; de lo contrario, continuar monitoreando al paciente (consultar la sección Advertencias y precauciones).

Dado que algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómito después de la administración de SPRAVATO®, se les debe recomendar a los pacientes que no coman durante al menos 2 horas antes de la administración y que no tomen líquidos al menos 30 minutos antes de la administración (ver sección Reacciones adversas, Trastornos gastrointestinales).

Se debe recomendar a los pacientes que requieren un corticoesteroide nasal o un descongestivo nasal en un día de la administración, no administrar estos medicamentos dentro de 1 hora antes de la administración de SPRAVATO®.

Para las instrucciones para preparar al paciente y para utilizar el dispositivo de atomización nasal, consultar la sección Instrucciones de uso.

Dosis - Adultos

Depresión resistente al tratamiento

Las recomendaciones de dosificación para SPRAVATO® para TRD se muestran en la tabla 1. Los ajustes de dosis deben realizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa.

Tabla 1: Dosificación recomendada para SPRAVATO® para TRD	
Fase de inducción	Fase de mantenimiento
Semanas 1-4 (dos sesiones de tratamiento/ semana):	Semanas 5-8:
Dosis inicial en el día 1*: 56 mg	56 mg u 84 mg una vez a la semana
Dosis posteriores: 56 mg u 84 mg	A partir de la semana 9: 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez a la semana **
La evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.	Periódicamente, vuelva a examinar la necesidad de continuar con el tratamiento.
* Para pacientes ≥ 65 años la dosis inicial en el día 1 es 28 mg	
** La frecuencia de dosificación debe individualizarse a la frecuencia más baja para mantener la remisión/ respuesta.	

Después de la mejoría de los síntomas depresivos, se recomienda un tratamiento de al menos 6 meses.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastorno depresivo mayor severo que necesita control urgente de los síntomas

La dosis recomendada para SPRAVATO® para pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD, por sus siglas en inglés) severo para quienes es necesario el control urgente de los síntomas es 84 mg dos veces por semana durante 4 semanas. La reducción de la dosis a 56 mg debe realizarse basada en la tolerabilidad. Después de 4 semanas de tratamiento con SPRAVATO®, la terapia antidepresiva (AD) oral debe continuarse según el criterio clínico.

Los pacientes que también tienen TRD deben ser evaluados para determinar la necesidad de continuar el tratamiento con SPRAVATO® por más de 4 semanas.

Observación posterior a la administración

Durante y después de la administración de SPRAVATO® en cada sesión de tratamiento, un profesional de la salud debe observar al paciente hasta que el paciente esté estable basado en el juicio clínico. Antes de la administración de SPRAVATO®, recomendar a los pacientes que no participen en actividades potencialmente peligrosas, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria hasta el día siguiente después de un sueño sosegado. (Ver sección Advertencias y precauciones – Efecto sobre la presión arterial, Potencial de deterioro cognitivo y motor y Efecto sobre la conducción).

Sesiones de tratamiento perdidas

Si un paciente pierde la(s) sesión(es) de tratamiento durante las primeras 4 semanas de tratamiento, los pacientes deben continuar con su esquema de dosificación actual.

Para los pacientes con TRD que pierden la(s) sesión(es) de tratamiento durante la fase de mantenimiento y empeoran los síntomas de depresión, según el juicio clínico, considerar retornar al esquema de dosificación anterior (ver Tabla 1).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto IPP: CCDS April 2020. RMP: Version 3 allegado mediante radicado No. 20201167362
- Información para prescribir IPP: CCDS April 2020. RMP: Version 3 allegado mediante radicado No. 20201167362

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

Debe justificar el no uso de tratamiento con comparador activo en los ensayos clínicos. La Sala considera que no tiene mucho sentido utilizar como comparador un medicamento que pertenece a un grupo que se utilizó previamente en el mismo paciente y fracasó.

La Sala tiene dudas sobre la magnitud del efecto alcanzado de los estudios en los que se compara esketamina vs. placebo, dado que las diferencias señaladas no dan más de dos puntos en la escala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Si bien, estas diferencias son significativas estadísticamente, suscitan dudas sobre su repercusión clínica teniendo en cuenta los efectos adversos potenciales de esketamina.



La Sala también tiene dudas sobre el grado de “depresión refractaria” de los pacientes sometidos a los estudios porque se incluye como criterio fundamental el hecho de haber utilizado previamente dos tipos de antidepresivos, lo cual es un criterio más bien laxo para definir depresión altamente resistente. Adicionalmente, se observa una respuesta importante al uso de placebo, lo cual pone en duda la refractariedad de los pacientes incluidos en los estudios.

Teniendo en cuenta que la depresión refractaria es un trastorno crónico, es claro que su manejo farmacológico incluiría una terapia crónica, por consiguiente, no se despeja la incertidumbre y preocupación que resulta del uso necesariamente sostenido con los potenciales eventos adversos de la esketamina.

La Sala considera que es importante que el interesado allegue estudios con comparador activo que se utiliza cuando falla la terapia farmacológica antidepresiva de primera línea o segunda línea (por ejemplo, antipsicóticos atípicos aprobados para la depresión mayor) con miras a obtener mayores elementos de juicio al hacer el análisis de eficacia y seguridad.

La Sala sigue teniendo dudas con relación a los riesgos del medicamento, especialmente en lo relacionado con su potencial de abuso y el escaso beneficio que se puede obtener, lo cual establece un balance beneficio-riesgo inadecuado.

Adicionalmente, una vez revisada la versión 3.0, del plan de gestión de riesgos-PGR del producto Spravato, la Sala solicita:

1. Allegar inserto, ya que es propuesto como Medida de Minimización de Rutina.
2. Allegar en idioma español el material propuesto como Medida de Minimización de Riesgo Adicional.

3.1.1.8 LIXIANA 15 mg
 LIXIANA 30 mg
 LIXIANA 60 mg

Expediente : 20170483
Radicado : 20191192797 / 20201136627 / 20201143974
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Daiichi Sankyo Brasil Farmaceutica LTDA

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 15mg de Edoxabán
Cada tableta recubierta contiene 30mg de Edoxabán
Cada tableta recubierta contiene 60mg de Edoxabán

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Prevención del evento vascular cerebral (EVC) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más de los siguientes factores de riesgo: falla cardíaca, hipertensión arterial, mayores de 75 años, diabetes mellitus, antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio (AIT);
- Tratamiento de tromboembolias venosas (TVE) incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y para la prevención de las recurrencias de la TVP y la EP, en adultos.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Sangrado activo clínicamente significativo

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante.
- Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.
- Hipertensión grave no controlada.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej., HNF, HBPM (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable.
- Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Edoxabán 15 mg no está indicado como monoterapia ya que puede dar lugar a una disminución de la eficacia. Solo está indicado en el proceso de cambio de Edoxabán 30 mg (pacientes con uno o más factores clínicos de aumento de la exposición; ver la tabla 1) a AVK, junto con una dosis de AVK adecuada.

Riesgo de hemorragia

Edoxabán aumenta el riesgo de sangrado y puede causar sangrados graves potencialmente mortales. Al igual que otros anticoagulantes, se recomienda utilizar Edoxabán con precaución en pacientes con un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Edoxabán se debe interrumpir si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de las mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica a continuación, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la tensión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

El efecto anticoagulante de edoxabán no se puede controlar de manera fiable con análisis de laboratorio convencionales.

No se dispone de ningún antídoto específico para revertir el efecto de edoxabán.

La hemodiálisis no contribuye de forma significativa a la eliminación de edoxabán.

Pacientes de edad avanzada

La administración conjunta de edoxabán y ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución debido al riesgo potencialmente mayor de sangrado.

Insuficiencia renal

En sujetos con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina > 50-80 ml/min), moderada (depuración de creatinina 30-50 ml/min) y grave (depuración de creatinina < 30 ml/min pero



sin someterse a diálisis) las AUC plasmáticas aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal.

No se recomienda el uso de Lixiana en pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis.

Función renal en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Se observó una tendencia a una menor eficacia de edoxabán con el aumento de la depuración de creatinina en comparación con warfarina bien controlada. Por lo tanto, únicamente se debe utilizar edoxabán en pacientes con fibrilación auricular no valvular y una depuración de creatinina elevado después de una evaluación minuciosa del riesgo de acontecimientos tromboembólicos y de sangrado del paciente.

Evaluación de la función renal: se debe vigilar la depuración de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.
Insuficiencia hepática

No se recomienda edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Edoxabán se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total $\geq 1,5$ veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, edoxabán se debe utilizar con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática. Se recomienda vigilar periódicamente la función hepática en los pacientes tratados con edoxabán durante más de 1 año.

Interrupción en caso de cirugía y otras intervenciones

Si se debe interrumpir la anticoagulación para reducir el riesgo de sangrado en intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos, se debe interrumpir la administración de edoxabán lo antes posible y preferiblemente un mínimo de 24 horas antes de la intervención.

A la hora de decidir si se debe retrasar un procedimiento hasta que hayan transcurrido 24 horas desde la última dosis de edoxabán, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención. Se debe reiniciar lo más pronto posible la administración de edoxabán después de la intervención quirúrgica u otros procedimientos, siempre que se haya establecido una hemostasia adecuada, teniendo en cuenta que el tiempo hasta el inicio del efecto terapéutico anticoagulante de edoxabán es de 1-2 horas. Si no se pueden tomar medicamentos orales durante o después de la intervención quirúrgica, se debe contemplar la administración de un anticoagulante parenteral y luego cambiar a edoxabán oral una vez al día.

Interacción con otros medicamentos que afectan a la hemostasia

El uso concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia puede aumentar el riesgo de sangrado. Estos incluyen el ácido acetilsalicílico (AAS), los inhibidores plaquetarios P2Y12, otros antitrombóticos, el tratamiento fibrinolítico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Válvulas cardíacas protésicas y estenosis mitral de moderada a grave

No se ha estudiado edoxabán en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, en pacientes durante los 3 primeros meses tras la implantación de una válvula cardíaca bioprotésica, con



o sin fibrilación auricular, o en pacientes con estenosis mitral de moderada a grave. Por lo tanto, no se recomienda el uso de edoxabán en estos pacientes.

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar.

No se recomienda edoxabán como una alternativa a la HNF en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en estas situaciones clínicas.

Pacientes con cáncer activo

No se ha establecido la eficacia y seguridad de edoxabán en el tratamiento y/o prevención del tromboembolismo venoso en pacientes con cáncer activo.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como edoxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Parámetros de coagulación de laboratorio

Aunque el tratamiento con edoxabán no requiere una monitorización rutinaria, se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado que puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en situaciones concretas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Edoxabán prolonga las pruebas de coagulación convencionales como el tiempo de protrombina (TP), el INR y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), como consecuencia de la inhibición del FXa. Sin embargo, los cambios observados en estas pruebas de coagulación utilizando la dosis terapéutica prevista son pequeños, están sujetos a un alto grado de variabilidad y no son útiles para controlar el efecto anticoagulante de edoxabán.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de edoxabán en dos estudios de fase III que incluyeron a 21.105 pacientes con fibrilación auricular no valvular y a 8.292 pacientes con tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de la experiencia posterior a la autorización.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas con el tratamiento con edoxabán son epistaxis (7,7%), hematuria (6,9%) y anemia (5,3%).

El sangrado puede producirse en cualquier lugar y puede ser grave e incluso mortal.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se facilita un listado de las reacciones adversas de los dos estudios pivotaes de fase III en pacientes con tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y con fibrilación auricular combinadas para las dos indicaciones y reacciones adversas a medicamentos identificadas en el entorno posterior a la comercialización. Las reacciones adversas están clasificadas conforme al sistema de clasificación de MedDRA y órganos y frecuencias, y conforme a la siguiente convención de frecuencia:



muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3: Listado de las reacciones adversas de los estudios de FANV y TEV

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia	Frecuentes
Trombocitopenia	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	
Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Reacción anafiláctica	Raras
Edema alérgico	Raras
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	Frecuentes
Cefalea	Frecuentes
Hemorragia intracraneal	Poco frecuentes
Hemorragia subaracnoidea	Raras
Trastornos oculares	
Hemorragia conjuntival/escleral	Poco frecuentes
Hemorragia intraocular	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	
Hemorragia pericárdica	Raras
Trastornos vasculares	
Otra hemorragia	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Epistaxis	Frecuentes
Hemoptisis	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Dolor abdominal	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal inferior	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal superior	Frecuentes
Hemorragia bucal/faríngea	Frecuentes
Náuseas	Frecuentes
Hemorragia retroperitoneal	Raras
Trastornos hepatobiliares	
Aumento de la bilirubina en sangre	Frecuentes
Aumento de la gammaglutamil-transferasa	Frecuentes



Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuentes
Aumento de las transaminasas	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Hemorragia cutánea de tejidos blandos	Frecuentes
Exantema	Frecuentes
Prurito	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Hemorragia intramuscular (sin síndrome compartimental)	Raras
Hemorragia intraarticular	Raras
Trastornos renales y urinarios	
Hematuria macroscópica/hemorragia uretral	Frecuentes
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Hemorragia vaginal ¹	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Hemorragia en la zona de punción	Frecuentes
Exploraciones complementarias	
Resultados anómalos en las pruebas de la función hepática	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Hemorragia en la zona de cirugía	Poco frecuentes
Hemorragia subdural	Raras
Hemorragia por procedimiento médico	Raras

¹ Las tasas de notificación se basan en la población femenina de los ensayos clínicos. El sangrado vaginal se notificó con frecuencia en mujeres menores de 50 años, mientras que fue poco frecuente en mujeres mayores de 50 años.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anemia hemorrágica

Debido a su mecanismo de acción farmacológico, el uso de edoxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia posthemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas. En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p. ej., epistaxis, gastrointestinal, genitourinaria) y anemia en los pacientes que recibían edoxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes como, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante con medicamentos que afecten a la hemostasia. El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o “shock” de causa desconocida.

Se han notificado con edoxabán complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental e insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes enumerado en el Apéndice V.

Interacciones:

Edoxabán se absorbe predominantemente en el tracto gastrointestinal superior. Por lo tanto, es posible que los medicamentos o las enfermedades que aumenten el vaciado gástrico y la motilidad intestinal reduzcan la disolución y la absorción de edoxabán.

Inhibidores de la P-gp

Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo P-gp. En los estudios farmacocinéticos a administración de edoxabán junto con los inhibidores de la P-gp, (p ej. ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina o verapamilo), produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de edoxabán. El uso de edoxabán junto con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol requiere una reducción de la dosis a 30 mg una vez al día. Según los datos clínicos, el uso de edoxabán junto con quinidina, verapamilo o amiodarona no requiere ninguna reducción de la dosis.

No se ha estudiado el uso de edoxabán con otros inhibidores de la P-gp, incluidos los inhibidores de la proteasa del VIH (virus de inmunodeficiencia humana).

Se debe administrar la dosis de 30 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- Ciclosporina: la administración simultánea de una dosis única de 500 mg de ciclosporina con una dosis única de 60 mg de edoxabán aumentó el AUC y la concentración sérica máxima $C_{máx}$ de edoxabán en un 73 % y un 74 %, respectivamente.
- Dronedarona: la administración de 400 mg de dronedarona dos veces al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 5 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 46 %, respectivamente.
- Eritromicina: la administración de 500 mg de eritromicina cuatro veces al día durante 8 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 7 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 85 % y un 68 %, respectivamente.
- Ketoconazol: la administración de 400 mg de ketoconazol una vez al día durante 7 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 4 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en un 87 % y un 89 %, respectivamente.

Se recomienda la dosis de 60 mg de edoxabán una vez al día durante el uso concomitante con los siguientes inhibidores de la P-gp:

- Quinidina: la administración de 300 mg de quinidina una vez al día los días 1 y 4 y tres veces al día los días 2 y 3, junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 3, aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán durante 24 horas en un 77 % y un 85 %, respectivamente.
- Verapamilo: la administración de 240 mg de verapamilo una vez al día durante 11 días junto con una dosis única de 60 mg de edoxabán el día 10 aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de edoxabán en aproximadamente un 53 %.
- Amiodarona: la administración de 400 mg de amiodarona una vez al día junto con 60 mg de edoxabán una vez al día aumentó el AUC en un 40 % y la $C_{máx}$ en un 66 %. Esto no se consideró clínicamente significativo. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 en fibrilación auricular no valvular, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares en los sujetos con y sin el uso concomitante de amiodarona.

Inductores de la P-gp

La administración conjunta de edoxabán y el inductor de la P-gp rifampicina produjo una disminución del AUC media de edoxabán y una disminución de la vida media, con posibles disminuciones de sus efectos farmacodinámicos. El uso simultáneo de edoxabán y otros inductores de la P-gp (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una disminución de la concentración plasmática de edoxabán.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Edoxabán se debe utilizar con precaución cuando se administre junto con inductores de la P-gp.

Sustratos de la P-gp

Digoxina: la administración de 60 mg de edoxabán una vez al día los días 1 a 14 con la administración conjunta de múltiples dosis diarias de 0,25 mg de digoxina dos veces al día (días 8 y 9) y de 0,25 mg una vez al día (días 10 a 14) aumentó la $C_{máx}$ de edoxabán en un 17 %, sin ningún efecto significativo en el AUC o en el aclaramiento renal en estado estacionario. Al examinar también los efectos de edoxabán en la farmacocinética de digoxina, la $C_{máx}$ de digoxina aumentó en un 28 % aproximadamente y el AUC en un 7 %. Esto no se consideró clínicamente relevante. No es necesario modificar la dosis cuando se administra edoxabán con digoxina.

Anticoagulantes, antiplaquetarios, AINE e ISRS/IRSN

Anticoagulantes: la administración conjunta de edoxabán con otros anticoagulantes está contraindicada debido al aumento del riesgo de sangrado.

Ácido acetilsalicílico (AAS): la administración conjunta de AAS (100 mg o 325 mg) y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. La administración conjunta de altas dosis de AAS (325 mg) aumentó la $C_{máx}$ y el AUC de edoxabán en estado estacionario en un 35 % y un 32 %, respectivamente. No se recomienda el uso simultáneo crónico de altas dosis de AAS (325 mg) con edoxabán. La administración concomitante de dosis mayores de 100 mg de AAS debe realizarse únicamente con supervisión médica.

En los estudios clínicos se permitió el uso concomitante de AAS (dosis bajas ≤ 100 mg/día), otros antiplaquetarios y tienopiridinas y se produjo un aumento del sangrado mayor de aproximadamente 2 veces en comparación con el uso no concomitante, aunque la incidencia fue similar en los grupos de edoxabán y warfarina. La administración conjunta de una dosis baja de AAS (≤ 100 mg) no afectó a la exposición máxima o total de edoxabán ni después de una dosis única ni en el estado estacionario.

Se puede administrar edoxabán conjuntamente con dosis bajas de AAS (≤ 100 mg/día).

Inhibidores plaquetarios: en el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 se permitió el uso concomitante de tienopiridinas (p. ej., clopidogrel) en monoterapia y produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante, aunque el riesgo de sangrado fue menor con edoxabán que con Warfarina.

La experiencia relativa al uso de edoxabán con terapia de doble antiagregación o con fibrinolíticos es muy limitada.

AINE: la administración conjunta de naproxeno y edoxabán aumentó el tiempo de sangrado respecto a cada uno de estos medicamentos solos. Naproxeno no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ o en el AUC de edoxabán. En los estudios clínicos, la administración conjunta de AINE produjo un aumento del sangrado clínicamente relevante. No se recomienda el uso crónico de AINE con edoxabán.

ISRS/IRSN: al igual que sucede con otros anticoagulantes, existe la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de sangrado en caso de uso concomitante con ISRS o IRSN debido a su efecto descrito sobre las plaquetas.

Efecto de edoxabán en otros medicamentos

Edoxabán aumentó la $C_{máx}$ de digoxina administrada simultáneamente en un 28 %; sin embargo, el AUC no se vio afectada. Edoxabán no tuvo ningún efecto en la $C_{máx}$ y el AUC de quinidina.



Edoxabán redujo la C_{máx} y el AUC de verapamilo administrado simultáneamente en un 14 % y 16 %, respectivamente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

El tratamiento con edoxabán en pacientes con FANV debe continuarse a largo plazo.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y la EP (TEV)

La dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día tras el uso inicial de un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. No se deben administrar simultáneamente edoxabán y el anticoagulante parenteral inicial.

La duración del tratamiento de la TVP y la EP (tromboembolismo venoso, TEV), y la prevención de las recurrencias del TEV se debe individualizar después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia (ver sección 4.4). La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) se debe basar en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y la duración de tratamientos más prolongados se debe basar en los factores de riesgo permanentes o en la TVP o la EP idiopáticas.

Para la FANV y el TEV la dosis recomendada es de 30 mg de edoxabán una vez al día en pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (depuración de la creatinina 15-50 ml/min).
- Peso corporal bajo ≤ 60 kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.

Tabla 1: Resumen de la posología en la FANV y en el TEV (TVP y EP)

Guía de Administración		
Dosis recomendada		60 mg edoxabán una vez al día
Recomendación posológica para pacientes con uno o más de los siguientes factores clínicos:		
Insuficiencia Renal	Moderada o grave (depuración de creatinina 15-50 ml/min)	30 mg edoxabán una vez al día
Peso Corporal Bajo	≤ 60 kg	
Inhibidores de la P-gp	Ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol	

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis de edoxabán, se debe tomar la dosis inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día de la forma recomendada. El paciente no debe tomar una dosis doble de la dosis prescrita en el mismo día para compensar la dosis olvidada.

Cambio de tratamiento a y de edoxabán

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento anticoagulante continuado es importante en pacientes con FANV y TEV. Puede haber situaciones que justifiquen un cambio en el tratamiento anticoagulante (Tabla 2).

Tabla 2: Cambio de anticoagulante en pacientes con FANV y TEV.

Cambio a edoxabán		
De	A	Recomendación
Antagonistas de la Vitamina K (AVK)	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar edoxabán cuando el cociente internacional normalizado (INR) sea $\leq 2,5$.
Anticoagulantes orales que no son AVK • dabigatrán • rivaroxabán • apixabán	Edoxabán	Interrumpir el tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán o apixabán e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis del anticoagulante oral (ver sección 5.1).
Anticoagulantes parenterales	Edoxabán	No se deben administrar estos medicamentos simultáneamente. Anticoagulante subcutáneo (p. ej., heparina de bajo peso molecular, fondaparinux): interrumpir el anticoagulante subcutáneo e iniciar edoxabán a la hora de la siguiente dosis programada del anticoagulante subcutáneo.
		Heparina no fraccionada (HNF) intravenosa: interrumpir la perfusión e iniciar edoxabán 4 horas después.
Edoxabán	AVK	<p>Existe la posibilidad de una anticoagulación incorrecta durante la transición de edoxabán a un AVK. Se debe asegurar la adecuada anticoagulación continua durante cualquier cambio a un anticoagulante alternativo.</p> <p><i>Opción oral:</i> en pacientes que actualmente toman una dosis de 60 mg, administrar una dosis de edoxabán de 30 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>En pacientes que actualmente toman una dosis de 30 mg (para uno o más de los siguientes factores clínicos: insuficiencia renal de moderada a grave [depuración de creatinina 15-50 ml/min], peso corporal bajo o uso de ciertos inhibidores de la P-gp), administrar una dosis de edoxabán de 15 mg una vez al día junto con una dosis adecuada de AVK.</p> <p>Los pacientes no deben tomar una dosis de carga de AVK a fin de alcanzar rápidamente un INR estable de entre 2 y 3. Se recomienda tener en cuenta la dosis de mantenimiento de AVK y si el paciente tomaba previamente un AVK o utilizar un algoritmo de tratamiento con AVK válido basado en el INR, de acuerdo con la práctica local.</p> <p>Una vez se alcance un $\text{INR} \geq 2,0$, se debe interrumpir la administración de edoxabán. La mayoría de los pacientes (85 %) debe poder alcanzar un $\text{INR} \geq 2,0$ en los 14 días siguientes a la administración concomitante de edoxabán y AVK. Tras 14 días se recomienda interrumpir la administración de edoxabán y continuar ajustando el tratamiento con AVK hasta alcanzar un INR de entre 2 y 3.</p> <p>Se recomienda que durante los primeros 14 días de tratamiento concomitante se determine el INR al menos 3 veces justo antes de tomar la dosis diaria de edoxabán para minimizar la influencia de edoxabán en las determinaciones del INR. El uso de edoxabán junto con AVK puede aumentar el INR tras la dosis de edoxabán hasta en un 46 %.</p>

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cambio de edoxabán		
		<i>Opción parenteral:</i> interrumpir la administración de edoxabán y administrar un anticoagulante parenteral y AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán. Una vez se alcance un INR estable de $\geq 2,0$, se debe interrumpir la administración del anticoagulante parenteral y continuar la administración de AVK.
Cambio de edoxabán		
Edoxabán	Anticoagulantes orales que no son AVK	Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante no AVK a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.
Edoxabán	Anticoagulantes parenterales	No se deben administrar estos anticoagulantes simultáneamente. Interrumpir la administración de edoxabán e iniciar el anticoagulante parenteral a la hora de la siguiente dosis programada de edoxabán.

Poblaciones especiales

Población vieja

No se requiere reducción de dosis.

Insuficiencia renal

Se debe evaluar la función renal a todos los pacientes calculando la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento con edoxabán para descartar a los pacientes con enfermedad renal terminal (es decir, depuración de creatinina < 15 ml/min), para usar la dosis correcta de edoxabán en los pacientes con depuración de creatinina 15-50 ml/min (30 mg una vez al día) y en los pacientes con depuración de creatinina > 50 ml/min (60 mg una vez al día) y cuando se decida utilizar edoxabán en los pacientes con depuración de creatinina elevado.

También se debe evaluar la función renal cuando se sospeche un cambio en la función renal durante el tratamiento (p. ej., hipovolemia, deshidratación y en caso de uso concomitante con ciertos medicamentos).

El método utilizado para calcular la función renal (depuración de creatinina en ml/min) durante el desarrollo clínico de edoxabán fue el método de Cockcroft-Gault. La fórmula es la siguiente:

- Para la creatinina en $\mu\text{mol/l}$:

$$\frac{1,23 \times (140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \times (0,85 \text{ si es mujer})}{\text{creatinina sérica } [\mu\text{mol/l}]}$$
- Para la creatinina en mg/dl:

$$\frac{(140 - \text{edad [años]}) \times \text{peso [kg]} \times (0,85 \text{ si es mujer})}{72 \times \text{creatinina sérica [mg/dl]}}$$

Se recomienda utilizar este método cuando se evalúe la depuración de creatinina de los pacientes antes y durante el tratamiento con edoxabán.

En pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina > 50 -80 ml/min), la dosis

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (depuración de creatinina 15-50 ml/min), la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día.

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (depuración de creatinina < 15 ml/min) o en diálisis.

Insuficiencia hepática

Edoxabán está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No se recomienda el uso de edoxabán en pacientes con insuficiencia hepática grave.

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, la dosis recomendada de edoxabán es de 60 mg una vez al día. Edoxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Los pacientes con las enzimas hepáticas elevadas (alanina aminotransferase (ALT)/ o aspartato transaminase (AST) > 2 veces el límite superior de la normalidad) o con la bilirrubina total \geq 1,5 veces el límite superior de la normalidad fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, edoxabán debe utilizarse con precaución en esta población. Antes de iniciar el tratamiento con edoxabán, se deben realizar pruebas de la función hepática.

Peso corporal

En pacientes con un peso corporal \leq 60 kg, la dosis recomendada de edoxabán es de 30 mg una vez al día.

Sexo

No es necesario reducir la dosis.

Uso de Lixiana junto con inhibidores de la glucoproteína P (P-gp)

En pacientes que toman Lixiana junto con los siguientes inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol, la dosis recomendada de Lixiana es de 30 mg una vez al día.

No es necesario reducir la dosis para el uso concomitante con amiodarona, quinidina o verapamilo.

No se ha estudiado el uso de Lixiana con otros inhibidores de la P-gp, entre ellos los inhibidores de la proteasa del VIH.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de edoxabán en niños y adolescentes menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Pacientes que se someten a cardioversión

Se puede iniciar o continuar el tratamiento con Lixiana en pacientes que puedan precisar cardioversión. Para la cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, se debe comenzar el tratamiento con Lixiana al menos 2 horas antes de la cardioversión para garantizar una anticoagulación



adecuada. La cardioversión se debe realizar como máximo 12 horas después de la dosis de Lixiana el día del procedimiento.

Para todos los pacientes que se someten a cardioversión: antes de la cardioversión, se debe confirmar que el paciente ha tomado Lixiana de la forma prescrita. Las decisiones relacionadas con el comienzo y la duración del tratamiento se deben tomar siguiendo las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes que se someten a cardioversión.

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. 202006124 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201136627
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201136627

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

3.1.1.9 NUBEQA® 300mg TABLETAS

Expediente : 20188769
Radicado : 20201168620
Fecha : 18/09/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 300 mg de Darolutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Nubeqa® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (CPRC)

Contraindicaciones:

No hay contraindicaciones conocidas para el uso de Nubeqa®.

Precauciones y advertencias:

No hay advertencias o precauciones conocidas para el uso de Nubeqa®.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al medicamento observada con mayor frecuencia ($\geq 10\%$) en los pacientes que reciben Nubeqa® es la fatiga.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Nubeqa® se enlistan en la Tabla 1 a continuación. Están clasificadas conforme a la Clasificación de Órganos y Sistemas. Se utiliza el término más adecuado de MedDRA para describir alguna reacción, así como sus síntomas y padecimientos relacionados.

Las reacciones adversas al medicamento se agrupan conforme a sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen mediante las siguientes convenciones: muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$.

Dentro de cada grupo de frecuencia se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en pacientes tratados con Nubeqa® en el estudio ARAMIS

Clasificación de Órganos y Sistemas (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo		Sarpullido
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo		Dolor en extremidades
Trastornos generales y afectaciones en el lugar de la administración	Fatiga	

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos en darolutamida

Inductores de CYP3A4 y P-gp

Darolutamida es un sustrato de CYP3A4 y Glucoproteína-P (P-gp).

La administración repetida de rifampicina (600 mg), un inductor potente de CYP3A4 y P-gp, con una dosis única de darolutamida (600 mg) junto con alimentos, resultó en una disminución del 72% en la exposición media [ABC(0-72)] y una disminución del 52% en la C_{máx} de darolutamida.

No se recomienda el uso de inductores potentes de CYP3A4 ni de inductores de P-gp (por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) durante el tratamiento con Nubeqa®, a menos de que no exista un tratamiento alternativo. Debe considerarse la selección de un medicamento concomitante alterno, ya sea sin o con potencial débil para inducir CYP3A4 o P-gp.

Efectos de darolutamida en otros medicamentos

Sustratos de la BCRP

Darolutamida es un inhibidor de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

La administración de darolutamida (600 mg dos veces al día durante 5 días) antes de la administración concomitante de una dosis única de rosuvastatina (5 mg) junto con alimentos dio como resultado un aumento de aproximadamente 5 veces la exposición media (ABC) y la C_{máx} de rosuvastatina.

Esto indica que la administración simultánea de Nubeqa® puede aumentar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos concomitantes de la BCRP (por ejemplo, metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina). Por lo tanto, debe seguirse la recomendación relacionada en la información del producto del sustrato de la BCRP cuando se administra de manera concomitante con Nubeqa®.

Vía de administración: Oral



Dosificación y Grupo etario:

Dosis y método de administración

Pauta posológica

La dosis recomendada es de 600 mg (dos tabletas recubiertas de 300 mg) de darolutamida tomados dos veces al día, equivalentes a la dosis diaria total de 1200 mg.

Las tabletas deben ingerirse enteras con alimentos.

Los pacientes que reciben Nubeqa® también deben recibir un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de manera concomitante o deben haber tenido una orquiectomía bilateral.

Si se omite una dosis de Nubeqa®, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde antes de la siguiente dosis programada. El paciente no debe tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Modificación de la dosis

Si un paciente experimenta una toxicidad \geq Grado 3 o una reacción adversa intolerable, la administración debe suspenderse o reducirse a 300 mg dos veces al día hasta que los síntomas mejoren. Posteriormente, se puede continuar con el tratamiento con una dosis de 600 mg dos veces al día.

No se recomienda la reducción de dosis por debajo de 300 mg dos veces al día. La dosis diaria máxima eficaz es la dosis recomendada de 600 mg dos veces al día.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NUBEQA en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

En los estudios clínicos, no se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre los pacientes ancianos de 65-74 años, 75-84 años o \geq 85 años y los pacientes más jóvenes (de $<$ 65 años). No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se observó ningún aumento clínicamente significativo en la exposición a la darolutamida en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B)

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) en la farmacocinética de darolutamida.

Pacientes con insuficiencia renal

El análisis de los datos de pacientes con CPRCnm (Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico) y de voluntarios sin cáncer no indica ningún aumento clínicamente relevante de la exposición a darolutamida en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 89 mL/min/1.73 m²).

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.



Actualmente no existen estudios sobre la farmacocinética de darolutamida en pacientes con nefropatía terminal que reciban diálisis (TFGe <15 mL/min/1.73 m²).

Diferencias étnicas

No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre las diferentes etnias; por lo que no se requiere ajustar la dosis en función del origen étnico.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 01 allegado mediante radicado No. 20201168620
- Información para prescribir Versión 01 allegado mediante radicado No. 20201168620

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

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 ESPEROCT® 2000 UI

Expediente : 20187198
Radicado : 20201146456
Fecha : 21/08/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada vial contiene 2000UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 500 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.



Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.



Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla

Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*



Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

****Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{grado de elevación del factor VIII deseado (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}.$$

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:



Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50–75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Condición de venta:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456
- Información para prescribir CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456
- Instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456

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

De aprobarse la evaluación farmacológica, las indicaciones deberían figurar así: **Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).**

En cuanto al grupo etario menor de 12 años, debe allegar información con mayor casuística que permita hacer un balance beneficio-riesgo adecuado dado el riesgo identificado de acumulación de PEG en el plexo coroideo, lo cual puede ser especialmente problemático en niños.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.1.2.2 ESPEROCT® 1500 UI

Expediente : 20187090
Radicado : 20201144099
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada vial contiene 1500UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 375 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad

Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla

Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*



Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

**** Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{grado de elevación del factor VIII deseado (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}.$$

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia



Hemorragia severa o potencialmente mortal	60–100	8–24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto
--	--------	------	---

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de



dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50–75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456
- Información para prescribir CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456
- Instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201146456

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

De aprobarse la evaluación farmacológica, las indicaciones deberían figurar así: **Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).**

En cuanto al grupo etario menor de 12 años, debe allegar información con mayor casuística que permita hacer un balance beneficio-riesgo adecuado dado el riesgo identificado de acumulación de PEG en el plexo coroideo, lo cual puede ser especialmente problemático en niños.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.1.2.3 **REFIXIA® 2000UI**

Expediente : 187850
Radicado : 20201156081
Fecha : 03/09/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada mL contiene 500 UI (3.29 mg) de Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica

No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX



Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	0.9 (1/115, poco frecuente)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito**	2.6 (3/115, frecuente)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección***	3.5 (4/115, frecuente)

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito ótico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del



tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

Tipo de hemorragia	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma.	40	Se recomienda una única dosis.
Grave y de riesgo vital: En iliopeas, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC.	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®



Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Menor, incluida la extracción de piezas dentales	40	De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales.
Mayor	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación.

Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201156081
- Información para prescribir CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201156081
- Instructivo de uso CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201156081

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

3.1.2.4 REFIXIA® 1000UI

- Expediente : 20187978
- Radicado : 20201158054
- Fecha : 07/09/2020
- Interesado : Novo Nordisk A/S

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 250 UI (1.64mg) de Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica



No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos



Pacientes previamente tratados:

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	0.9 (1/115, poco frecuente)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito**	2.6 (3/115, frecuente)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección***	3.5 (4/115, frecuente)

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito óptico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®



Tipo de hemorragia	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma.	40	Se recomienda una única dosis.
Grave y de riesgo vital: En iliopeaos, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC.	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Menor, incluida la extracción de piezas dentales	40	De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales.
Mayor	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación.

Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

Condición de venta:

Acta No. 21 de 2020 SEMNINMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201158054
- Información para prescribir CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201158054
- Instructivo de uso CCDS v2 allegada mediante radicado No. 20201158054

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

3.1.2.5 REFIXIA® 500UI

Expediente : 20187982
Radicado : 20201158089
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada mL contiene 125 UI (0.82 mg) de Nonacog beta pegol

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX). Refixia® se puede utilizar en todos los grupos etarios

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Al igual que con otros productos proteicos intravenosos, reacciones alérgicas tipo hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, son posibles con Refixia®. El producto puede contener trazas de proteínas de hámster, las cuales pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe indicar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de forma inmediata y que contacten su médico, quien se encargará de dar el tratamiento adecuado.

En caso de choque anafiláctico, se debe implementar el tratamiento médico estándar.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad.

Debido al alto riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves observadas en relación con el desarrollo de inhibidores con cualquier producto derivado del factor IX, las administraciones

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



iniciales del factor IX se deben realizar bajo observación médica, donde se pueda proporcionar una atención médica adecuada a las reacciones alérgicas

Inhibidores

La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) del factor IX, pueden ocurrir en conexión con la terapia de remplazo del factor en el tratamiento de la hemofilia B. Todos los pacientes deben monitorearse regularmente en busca de inhibidores, los cuales se deben cuantificar en unidades Bethesda (UB), utilizando una prueba biológica apropiada.

Se ha informado una asociación entre el desarrollo de inhibidores del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, se debe evaluar la presencia de inhibidores en los pacientes que presentan reacciones alérgicas. Se debe tener en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas graves con la reintroducción subsecuente de factor IX

Eventos tromboembólicos

El uso de productos que contienen el factor IX se ha asociado con complicaciones trombóticas. Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se recomienda monitorear a los pacientes en busca de signos tempranos de coagulopatía trombótica y por consumo cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a nivel posoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgos de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, se debe sopesar el beneficio del tratamiento con Refixia® contra el riesgo de estas complicaciones Inducción de tolerancia inmunológica.

No se ha establecido la seguridad ni eficacia del uso de Refixia® para la inducción de tolerancia inmunológica

Síndrome nefrótico

Se ha informado síndrome nefrótico luego de un intento de tratamiento para inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX, generalmente con antecedentes de reacciones alérgicas.

Monitoreo de la actividad del factor IX

Si se requiere del monitoreo, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. Cuando no se disponga de un ensayo cromogénico, utilizar un ensayo de coagulación de una sola fase con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®.

Para productos con factores modificados de larga duración, se sabe que los resultados de los ensayos de coagulación de una sola fase son altamente dependientes del reactivo para aPTT utilizado, lo cual causa una subestimación o una sobreestimación de la actividad del factor IX. Los reactivos basados en sílice pueden resultar en una sobreestimación significativa de la actividad de Refixia® y por esto deben evitarse.

Se recomienda el uso de laboratorios de referencia cuando no se dispone a nivel local de ensayos cromogénicos o de ensayos de coagulación de una sola etapa calificados.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento que se enumeran en esta sección se consideran reacciones esperadas con Refixia®.

Solo en casos raros, se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas y algunos casos podrían convertirse en anafilaxis graves (incluido el choque anafiláctico). De manera ocasional, estas reacciones se han presentado en asociación temporal cercana con



el desarrollo de inhibidores del factor IX (consultar también la sección Reacciones adversas).

En raras ocasiones, los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar inhibidores (anticuerpos neutralizantes) contra el factor IX. En tales casos, la presencia de inhibidores se manifestará por sí misma mediante una respuesta clínica insuficiente o nula y se recomienda contactar con un centro de tratamiento de la hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Un total de 115 pacientes hombres, con hemofilia B moderada a grave, previamente tratados, se han expuesto a Refixia®, resultando en un total de 170 años-paciente en el conjunto completo de estudios clínicos

Pacientes previamente tratados:

Sistema de Clasificación de Órganos	Término preferente	Frecuencia* (%)
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	0.9 (1/115, poco frecuente)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito**	2.6 (3/115, frecuente)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección***	3.5 (4/115, frecuente)

*Número de pacientes con reacción sobre el número total de pacientes únicos expuestos en todos los estudios clínicos (115) ** Prurito incluye los términos prurito y prurito óptico ***Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen dolor en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la infusión, inflamación en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección y sarpullido en el lugar de la inyección.

Pacientes sin tratamiento previo:

En un estudio en curso en pacientes sin tratamiento previo, se presentó anafilaxis en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores del factor IX, luego del tratamiento con Refixia®. El desarrollo de inhibidores y las reacciones anafilácticas tienen mayor probabilidad de presentarse durante las primeras fases de la terapia de remplazo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Refixia® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Profilaxis de rutina:

40 UI/kg de peso corporal, una vez a la semana.

No se requiere de monitoreo de rutina de los niveles de actividad del factor IX para realizar ajustes a la dosis. En el programa de estudios clínicos, no se realizó ajuste de la dosis. Se observaron niveles medios del factor IX en estado estacionario por encima del 15 % en



todos los grupos etarios. Consulte la sección Información farmacocinética para más detalles.

Episodios hemorrágicos:

La dosis y la duración de la terapia de remplazo depende de la ubicación y la gravedad de la hemorragia. Consulte la Tabla 1.

Tabla 1 Tratamiento de episodios hemorrágicos con Refixia®

Tipo de hemorragia	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Leve a moderada: Hemartrosis no complicada, sangrado muscular, sangrado oral o hematoma.	40	Se recomienda una única dosis.
Grave y de riesgo vital: En iliopectas, sangrado muscular significativo, faríngeo, retroperitoneal, retrofaríngeo, SNC.	80	Se pueden administrar dosis adicionales de 40 UI/kg.

Cirugía:

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. En la Tabla 2 se presentan recomendaciones generales.

Tabla 2 Tratamiento en cirugía con Refixia®

Tipo de procedimiento quirúrgico	Dosis recomendada en UI/kg de peso corporal	Recomendaciones de dosificación
Menor, incluida la extracción de piezas dentales	40	De ser necesario, se pueden administrar dosis adicionales.
Mayor	80	Dosis preoperatoria.
	40	Considerar administrar dos dosis repetidas de 40 UI/kg (en intervalos de 1 a 3 días) dentro de la primera semana posoperatoria. Debido a la larga vida media de Refixia®, la frecuencia de dosificación en el periodo postoperatorio, se puede extender a una vez por semana después de la primera semana hasta que la hemorragia se detenga y se logre la recuperación.

Cuando se monitoree la actividad del factor IX, se recomienda utilizar un ensayo cromogénico. De forma alternativa, se puede utilizar un ensayo de coagulación de una única etapa, con un reactivo para aPTT calificado para el uso con Refixia®. Consulte la sección precauciones y advertencias.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Adultos mayores: La experiencia con Refixia® en pacientes de 65 años y mayores es limitada.

Pacientes pediátricos: Las recomendaciones de dosificación en niños son las mismas que para los adultos: 40 UI/kg de peso corporal.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158089
- Información para prescribir CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158089
- Instructivo de uso CCDS v2 allegado mediante radicado No. 20201158089

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

3.1.2.6 ESPEROCT® 3000 UI

Expediente : 20187708
Radicado : 20201154142
Fecha : 01/09/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S

Composición:

Cada vial contiene 3000UI de Turoctocog alfa pegol

Cada ml de solución contiene aproximadamente 750 IU de factor VIII de coagulación recombinante humano glucoPEGilado (ADNr), turoctocog alfa pegol, después de la reconstitución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esperoct® puede ser utilizado en todos los grupos etarios.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
Reacciones conocidas a proteínas derivadas de hámsters.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad



Se pueden presentar reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad) con Esperoct®. El producto contiene rastros de proteínas de hámster, que pueden causar reacciones alérgicas en algunos pacientes. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se recomienda a los pacientes se deberá indicar a los pacientes que deben interrumpir inmediatamente el uso de Esperoct® y comunicarse con el médico.

Se debe indicar a los pacientes cuáles son los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como sarpullido, urticaria generalizada, opresión en el pecho, respiración sibilante, hipotensión y anafilaxis.

En caso de shock, se debe implementar tratamiento médico estándar adecuado.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII constituye una complicación conocida en el manejo de pacientes con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas directamente en contra de la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifica en unidades Bethesda (BU) usando la prueba modificada de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores tiene una correlación con la gravedad de la enfermedad y con la exposición al factor VIII; riesgo que es mayor en los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los inhibidores se pueden desarrollar después de los primeros 100 días de exposición.

Se han identificado casos de inhibidores recurrentes (baja titulación) después de cambiar de un producto del factor VIII a otro en pacientes previamente tratados, con más de 100 días de exposición, y que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores.

En consecuencia, se recomienda supervisar atentamente todos los pacientes para identificar la presencia de inhibidores después del cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá de la titulación de los inhibidores. Los inhibidores de baja titulación que se presentan de manera transitoria o cuya titulación permanece baja representan un riesgo menor para una respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alta titulación.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor de coagulación VIII deben tener un seguimiento atento para identificar el desarrollo de inhibidores, por medio observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si la actividad plasmática esperada del factor VIII no se logra o si la hemorragia no se puede controlar con un tratamiento sustitutivo del factor VIII adecuado, entonces es necesario realizar una prueba para identificar la presencia de inhibidores del factor VIII. En el caso de los pacientes con un nivel alto de inhibidores, es posible que el tratamiento con el factor VIII no sea eficaz y se requiera considerar otras opciones. El tratamiento de estos pacientes debe hacerlo un médico especialista con experiencia en hemofilia e inhibidores del factor VIII.

Eventos cardiovasculares

En el caso de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere colocar un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

Consideraciones relacionadas con los excipientes.



Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0.31 mmol de sodio (equivalente a 18 mg de cloruro de sodio) por mililitro de solución reconstituida. Los pacientes con una dieta baja en sodio deben tener en cuenta lo anterior.

Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones es pertinente para los adultos y los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad y/o alérgicas (que pueden incluir hipersensibilidad, rash, eritema y prurito) y, en algunos casos, pueden evolucionar hasta una anafilaxia severa (incluido el choque anafiláctico).

En raras ocasiones, se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra las proteínas derivadas de hámsteres, con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Es posible que algunos pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Esperoct®, desarrollen anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si estos inhibidores llegan a aparecer, la condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro médico especializado en hemofilia.

Reacciones adversas al medicamento a partir de estudios clínicos

La seguridad de Esperoct® ha sido evaluada en 270 sujetos específicos en cinco estudios prospectivos, multicéntricos, en pacientes con hemofilia A severa (actividad <1% del factor VII endógeno) y sin antecedentes de inhibidores con tratamiento previo (PTP). Ya que muchos pacientes participaron en más de un estudio, la cantidad de pacientes en cada uno de los estudios es mayor que el número total de pacientes específicos. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de Esperoct®. Un paciente previamente tratado se definió como la persona con antecedentes de mínimo 150 días de exposición a otros productos de factor VIII (adolescentes y adultos) o a 50 días de exposición a otros productos de factor VIII (niños menores de 6 años).

Pacientes previamente tratados:

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en 270 pacientes específicos se presenta en la Tabla 3. Las categorías de reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 se establecieron según el sistema de clasificación por órganos y sistemas del MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias se evaluaron según las siguientes convenciones:

muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no es posible calcularla a partir de los datos disponibles).

Tabla

Frecuencia de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos en los PTP*



Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente	Frecuencia (%)	Frecuencia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Exantema	14/270 (5.2%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Eritema	5/270 (1.9%)	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito	4/270 (1.5%)	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Reacciones en el lugar de la inyección**	7/270 (2.6%)	Frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	2/270 (0.7%)	Poco frecuente
Trastornos hematológicos o del sistema linfático	Inhibición del factor VII****	1/235*** (0.4%)	Poco frecuente

* PTP = Pacientes previamente tratados

** Términos preferentes incluidos entre las reacciones del lugar de inyección: Reacciones en el lugar de lugar de inyección, hematoma en el sitio de punción del vaso sanguíneo, reacciones en el sitio de la infusión, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el sitio de punción del vaso sanguíneo, inflamación en el sitio de inyección.

*** La cantidad de pacientes en riesgo (denominador) equivale a la cantidad de pacientes que tienen un mínimo de 50 días de exposición a Esperoct® o a la cantidad de pacientes con resultados confirmados de anticuerpos inhibitorios contra el factor VIII, sin importar la cantidad de días de exposición.

****Los resultados confirmados de inhibidores del FVIII se determinaron con un valor inicial de inhibidores ≥ 0.6 unidades Bethesda (BU) confirmados con una segunda muestra tomada con máximo 2 semanas de posterioridad.

Pacientes sin tratamiento previo:

No se ha establecido la seguridad de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción y no se han informado interacciones de Esperoct® con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenoso

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico que tenga experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda determinar adecuadamente el nivel de actividad del factor VIII para orientar el ajuste del esquema posológico de Esperoct®, si es necesario. La respuesta de cada paciente al factor VIII puede variar, mostrando distintos valores de vida media y recuperación incremental. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es necesario supervisar el tratamiento de sustitución del factor VIII mediante la medición de la actividad plasmática del factor VIII

El nivel de actividad del factor VIII se puede supervisar con pruebas validadas (prueba de coagulación de una etapa o ensayo cromogénico). El tipo de reactivo usado en la prueba de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) puede afectar el nivel de actividad del factor VIII. Algunos reactivos a base de sílice para TTPa pueden causar que se subestime la actividad de Esperoct® en un 50 %, aproximadamente.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología

La dosis, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento sustitutivo dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la extensión de la hemorragia, el nivel de actividad del factor VIII de referencia y el cuadro clínico del paciente. La cantidad administrada de unidades del factor VIII se expresa en unidades internacionales (UI) y está relacionada con el estándar de concentración vigente de la OMS para los productos de factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como porcentaje (con relación al nivel plasmático normal en seres humanos) o en unidades internacionales por decilitro (en relación con el estándar internacional vigente para el nivel plasmático de factor VIII).

Tratamiento a demanda y tratamiento de los episodios de hemorragia

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII está basado en un hallazgo empírico, encontrando que 1 unidad internacional (UI) de factor VIII por kilogramo de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Unidades requeridas (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{grado de elevación del factor VIII deseado (\%)} \text{ (UI/dl)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}.$$

La respuesta farmacocinética y clínica de los pacientes puede variar (p. ej., la vida media, la recuperación in vivo). La dosis y la frecuencia de Esperoct® deben estar basadas en la respuesta clínica de cada paciente.

La guía para la administración de las dosis de Esperoct® en el caso del tratamiento a demanda y el tratamiento de los episodios de hemorragia se presenta en la Tabla 1, para mantener el nivel plasmático de factor VIII en el mismo nivel plasmático o un nivel superior a los descritos (en UI por decilitro o porcentaje del normal). La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento siempre se deben ajustar siempre de manera individual para lograr la eficacia clínica óptima

Tabla 2 Guía para el tratamiento de la hemorragia con Esperoct®

Grado de hemorragia	Nivel de factor VIII requerido (UI/dl o % del normal)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Leve Hemartrosis temprana, hemorragia muscular leve o hemorragia bucal leve	20-40	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Moderada Hemartrosis de mayor extensión, hemorragia muscular, hematoma	30-60	12-24	Hasta que se resuelva la hemorragia
Hemorragia severa o potencialmente mortal	60-100	8-24	Hasta que el riesgo se elimine Considerar continuar el tratamiento para mantener un grado de actividad del factor VIII adecuado (del 30% (UI/dl)) hasta que la hemorragia se haya resuelto

* La dosis requerida se determina mediante la fórmula siguiente:



Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Manejo perioperatorio

El nivel de dosis y los intervalos de administración para una cirugía dependen del procedimiento y las prácticas locales. La frecuencia de las dosis y la duración del tratamiento deben ajustarse para cada paciente teniendo en cuenta la respuesta clínica de cada uno.

La Tabla 2 presenta las recomendaciones generales para la administración de Esperoct® para el manejo perioperatorio. Se debe tener en cuenta que el grado de actividad del factor VIII debe mantenerse en el nivel de referencia o en un nivel superior.

Tabla 3 Guía posológica de Esperoct® para el manejo perioperatorio

Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento
Cirugía menor Incluida las extracciones dentales	30–60	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía Repetir después de 24 horas si es necesario	Dosis única o repetición de la inyección cada 24 horas durante 1 día, como mínimo, hasta que se logre la cicatrización.
Cirugía mayor	80–100 (Pre y posoperatorio)	En un periodo de 1 hora antes de la cirugía hasta lograr que la actividad del factor VIII esté dentro del intervalo de referencia Repetir cada 8 a 24 horas para que la actividad del factor VIII se mantenga dentro del intervalo de referencia	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas, según sea necesario, hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida Considerar continuar con el tratamiento por otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl)

* La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades requeridas (UI) = peso corporal (kg) × grado de elevación del factor VIII deseado (%) (UI/dl) × 0.5 (UI/kg por UI/dl).

Profilaxis de rutina con Esperoct®

Adultos y adolescentes (12 años y mayores): La dosis inicial recomendada es de 50 UI de Esperoct® por kilogramo de peso corporal cada 4 días. Posteriormente, el esquema de dosis se puede ajustar a 50 UI/kg cada 3 o 4 días o a 75 UI/kg una vez cada 7 días, con base en la respuesta del paciente y a criterio del médico tratante.

Niños (menores de 12 años): Una dosis de 60 UI/kg (50–75 UI) de Esperoct® por kilogramo de peso corporal, administrada dos veces al día.

Pacientes sin tratamiento previo

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de Esperoct® en pacientes sin tratamiento previo.

Condición de venta:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201154142
- Información para prescribir CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201154142
- Instructivo de uso CCDS v 5 allegado mediante radicado No. 20201154142

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

De aprobarse la evaluación farmacológica, las indicaciones deberían figurar así: **Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes de 12 años o más con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).**

En cuanto al grupo etario menor de 12 años, debe allegar información con mayor casuística que permita hacer un balance beneficio-riesgo adecuado dado el riesgo identificado de acumulación de PEG en el plexo coroideo, lo cual puede ser especialmente problemático en niños.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.1.2.7. ENSPRYNG®

Expediente : 20174435
Radicado : 20191248478 / 20201155067
Fecha : 02/09/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada mL de solución contiene 120 mg de Satralizumab.

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Enspryng está indicado en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunodepresor (TID) para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con trastornos del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO).

Contraindicaciones:

Enspryng está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al satralizumab o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Generalidades

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

Se debe retrasar la administración de Enspryng en los pacientes que presenten una infección activa hasta que se haya resuelto.

Vacunas

No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos o vivos atenuados simultáneamente con Enspryng, ya que no se ha determinado su seguridad clínica. El intervalo entre la administración de vacunas de microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con Enspryng debe ser conforme a las directrices de vacunación actuales referentes a los inmunomoduladores o inmunodepresores.

No se dispone de datos sobre los efectos de la vacunación en pacientes tratados con Enspryng. Se recomienda actualizar todas las vacunaciones de los pacientes de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Enspryng.

Enzimas hepáticas

Se han observado elevaciones leves y moderadas de las transaminasas hepáticas asociadas al tratamiento con Enspryng; la mayoría de las elevaciones fueron inferiores a 5 veces el LSN, no limitaron el tratamiento y se resolvieron durante la administración de Enspryng.

Las concentraciones de ALT y AST deben vigilarse cada 4 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, luego cada 3 meses durante 1 año y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las recomendaciones para la suspensión del tratamiento se presentan en el apartado Posología y administración, Modificaciones de la dosis.

Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre abuso y dependencia con este fármaco. Sin embargo, no hay indicios de que el tratamiento con Enspryng produzca dependencia a partir de los datos disponibles.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, no hay indicios de que el tratamiento con Enspryng afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con al menos una dosis del medicamento fueron: cefalea, artralgia y reacciones relacionadas con la inyección.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas observadas en pacientes tratados con Enspryng en monoterapia o en combinación con tratamiento inmunodepresor en los ensayos clínicos



Sistema de clasificación de órganos	Enspryng (n=104)		
	Numero de eventos por 100 pacientes-año	Frecuencia n (%)	Categoría de frecuencia
Sangre y sistema linfático			
Hipofibrinogenia	1,55	3 (2,9%)	Común
Desórdenes psiquiátricos			
Insomnio	3,1	6 (5,8%)	Común
Desórdenes del sistema nervioso			
Cefalea	18,07	20 (19,2%)	Muy común
Migraña	2,06	4 (3,8%)	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.			
Rinitis alérgica	2,06	4 (3,8%)	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Rash	7,23	9 (8,7%)	Común
Prurito	4,13	6 (5,8%)	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo.			
Artralgia	7,23	14 (13,5%)	Muy común
Rigidez musculoesquelética	2,58	5 (4,8%)	Común
Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio			
Edema periférico	2,58	5 (4,8%)	Común
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento.			
Reacciones relacionadas con la inyección	17,03	13 (12,5%)	Muy común

Reacciones relacionadas con la inyección (TIR)

Las TIR informadas en pacientes tratados con Enspryng como monoterapia o en combinación fueron predominantemente leves a moderadas, y la mayoría ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a las inyecciones. Los síntomas sistémicos más comúnmente reportados fueron diarrea y dolor de cabeza. Las reacciones locales más comúnmente reportadas en el sitio de inyección fueron enrojecimiento, eritema, prurito, erupción cutánea y dolor. Ninguna de las reacciones relacionadas con la inyección requirió interrupción o interrupción de la dosis.

Infecciones

En el estudio de Enspryng en monoterapia, la tasa de infecciones fue inferior entre los pacientes tratados con Enspryng [99,8 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 82,4, 119,8)] que entre los tratados con placebo [162,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 125,8, 206,9)]. La tasa de infecciones graves fue de 5,2 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 1,9, 11,3) entre los pacientes tratados con Enspryng, en comparación con 9,9 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 2,7, 25,2) entre los que recibieron el placebo.

En pacientes tratados con Enspryng en combinación, la tasa de infecciones fue de 132,5 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 108,2, 160,5) en comparación con 149,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 120,1, 184,1) en pacientes que recibieron placebo en combinación; la tasa de infecciones graves fue de 2,6 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 0,3, 9,2) en comparación con 5,0 eventos/100 pacientes-año (IC del 95 %: 1,0, 14,7) en los pacientes que recibieron el placebo en combinación.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con Enspryng.

Los análisis de FC poblacional no detectaron ningún efecto de la AZA, los corticosteroides ni el MMF en el aclaramiento de Enspryng.



Se ha investigado la capacidad del tratamiento con Enspryng para reducir la exposición a medicamentos concomitantes metabolizados por las isoenzimas del CYP450 mediante el bloqueo de la señalización de la IL-6 utilizando modelos farmacocinéticos de base fisiológica (FCBF).

Esto indica que la supresión de la señalización de la IL-6 producida por el tratamiento con Enspryng a partir de los valores basales bajos observados en los estudios de fase III tendrá solo un efecto escaso en la exposición a una serie de sustratos del CYP450 investigados (aumento $\leq 15\%$ del ABC con todos los sustratos de las isoenzimas del CYP 1A2, 3A4, 2D6 y 2C19). Por consiguiente, el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo, aunque es necesario actuar con precaución cuando se administre Enspryng o se suspenda su uso en pacientes que también estén recibiendo sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Generalidades

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de alternar o cambiar Enspryng por productos que sean biosimilares pero que no se consideren intercambiables. Por consiguiente, ha de sopesarse cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de alternar los medicamentos o cambiar de tratamiento.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar la etiqueta de la jeringa precargada para asegurarse de que el fármaco que se va a administrar es Enspryng.

Posología recomendada

Enspryng debe administrarse en forma de inyección subcutánea.

Enspryng puede utilizarse en monoterapia o en combinación con corticosteroides orales (CO), azatioprina (AZA) o micofenolato mofetilo (MMF). Consulte también la ficha técnica completa de estos productos.

Dosis de carga

La dosis de carga recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 2 semanas (primera dosis en la semana 0, segunda dosis en la semana 2 y tercera dosis en la semana 4) en las tres primeras administraciones.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de 120 mg mediante inyección s. c. cada 4 semanas.

Forma de administración

Los lugares de inyección recomendados son el abdomen y el muslo. Los lugares de inyección deben alternarse y las inyecciones nunca deben administrarse en lunares, cicatrices ni zonas donde la piel esté sensible, magullada, enrojecida, dura o con heridas.

En las instrucciones de uso se facilitan indicaciones detalladas para la administración de Enspryng.



La primera inyección debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Un paciente adulto/cuidador puede administrar Enspryng en el domicilio si el médico responsable del tratamiento lo considera apropiado y el paciente adulto/cuidador domina la técnica de inyección.

Los pacientes/cuidadores deben acudir al médico de inmediato si el paciente presenta síntomas de una reacción alérgica grave y consultar al profesional sanitario responsable si puede continuarse o no el tratamiento con Enspryng.

Duración del tratamiento

Enspryng está indicado para el tratamiento a largo plazo.

Dosis aplazadas u omitidas

Si se omite una inyección, deberá administrarse lo antes posible; no espere hasta la siguiente dosis prevista. Una vez administrada la dosis aplazada u omitida, deberá mantenerse el intervalo de 2 semanas (periodo de carga) o 4 semanas (periodo de mantenimiento) entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

Anomalías de las enzimas hepáticas

Si la elevación de la alanina-transaminasa (ALT) o la aspartato-transaminasa (AST) es >5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y se asocia a cualquier grado de elevación de la bilirrubina, deberá suspenderse definitivamente el tratamiento con Enspryng.

Si la elevación de la ALT o de la AST es >5 veces el LSN y no se asocia a elevación de la bilirrubina, debe interrumpirse el tratamiento con Enspryng, que podrá reanudarse (inyección s. c. de 120 mg cada 4 semanas) cuando los valores de ALT y AST se hayan normalizado y en función de la evaluación de la relación riesgo-beneficio del tratamiento en el paciente. Si se toma la decisión de reanudar el tratamiento, se vigilarán estrechamente los parámetros hepáticos y, si se observa cualquier aumento posterior de la ALT/AST o la bilirrubina, se suspenderá definitivamente la administración del fármaco.

Instrucciones posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Enspryng en la población pediátrica de menos de 12 años.

Uso en ancianos

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

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de Enspryng en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, no es previsible que sea necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

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

Otras poblaciones de pacientes especiales

No procede

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201155067
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201155067

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

3.1.2.8. **BESPONSA**

Expediente : 20187789
Radicado : 20201155126
Fecha : 02/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial (20ml) contiene 1 mg de Inotuzumab ozogamicina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

BESPONSA está indicado en monoterapia para el tratamiento en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recidivante o refractaria deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina-quinasa (ITQ).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) grave, de forma previa o en la actualidad.
- Pacientes con enfermedad hepática grave en curso (por ejemplo, cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.

Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

Se ha notificado hepatotoxicidad, incluido EVO/SOS hepático grave, potencialmente mortal y en algunos casos mortal, en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibían BESPONSA (ver sección 4.8). BESPONSA aumentó de forma significativa el riesgo de

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVO/SOS por encima de los tratamientos de quimioterapia estándar en esta población de pacientes. Este riesgo fue más notable en los pacientes que se sometieron a un TCMH posterior.

En los siguientes subgrupos, la frecuencia de EVO/SOS notificada tras un TCMH fue $\geq 50\%$:

- pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes;
- pacientes con ≥ 65 años; y
- pacientes con una bilirrubina sérica \geq LSN antes del TCMH.

Se debe evitar el uso de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar BESPONSA a pacientes en los que el uso futuro de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes sea probablemente inevitable.

En aquellos pacientes en los que la bilirrubina sérica sea \geq LSN antes de un TCMH, únicamente se debe realizar el TCMH después del tratamiento con BESPONSA tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo. Si estos pacientes se someten a un TCMH, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de EVO/SOS.

Otros factores del paciente que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH incluyen un TCMH previo, edad ≥ 55 años, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, tratamientos de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.

Se requiere una cuidadosa evaluación antes de administrar BESPONSA a pacientes que se hayan sometido a un TCMH previo. No hubo pacientes con LLA recidivante o refractaria tratados con BESPONSA en ensayos clínicos que se hubieran sometido a un TCMH en los 4 meses anteriores.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática deben ser cuidadosamente evaluados (por ejemplo, ecografía, pruebas de hepatitis viral) antes del tratamiento con BESPONSA para excluir una enfermedad hepática grave en curso.

Debido al riesgo de EVO/SOS, para los pacientes que se someten a un TCMH, la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos; se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una RC o una RCi y negatividad de EMR después de 2 ciclos.

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, especialmente tras un TCMH. Los signos pueden incluir aumentos de bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Si se controla solo la bilirrubina total, puede que no se identifiquen todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben monitorizar las pruebas hepáticas, que incluyan ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de BESPONSA. En los pacientes que presenten pruebas hepáticas anormales, se deben controlar con más frecuencia las pruebas hepáticas y los signos y síntomas clínicos de la hepatotoxicidad. En los pacientes que vayan a someterse a un TCMH, se deben controlar de forma cuidadosa las pruebas hepáticas durante el primer mes después del TCMH, y con menos frecuencia después, de acuerdo con la práctica clínica habitual. El aumento en los valores de las pruebas hepáticas puede conducir a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la interrupción permanente de BESPONSA.

Se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente si se produce EVO/SOS. Si se produce EVO/SOS grave, se debe tratar al paciente según la práctica clínica habitual.

Mielosupresión/citopenias

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se han notificado complicaciones relacionadas con la neutropenia y trombocitopenia (que incluyen infecciones y sangrados/acontecimientos hemorrágicos, respectivamente) en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se deben realizar hemogramas completos antes de cada dosis de BESPONSA, y se deben vigilar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento y después del TCMH, y de sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión durante el tratamiento. Según proceda, se deben administrar antiinfecciosos de forma profiláctica y se deben realizar pruebas de control durante y después del tratamiento.

El tratamiento de una infección grave, sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia grave o la trombocitopenia, puede requerir la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico antes de la administración.

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora después del final de la perfusión para detectar el posible inicio de reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo síntomas como hipotensión, sofocos o problemas respiratorios. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión, la perfusión se debe interrumpir y se debe establecer un tratamiento médico apropiado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, se debe considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, el tratamiento debe ser interrumpido de forma permanente.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha notificado SLT, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

En los pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación antes de la administración.

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas del SLT y tratarlos según la práctica clínica habitual.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

BESPONSA se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y en pacientes con trastornos electrolíticos. Se deben realizar un ECG y una medición de electrolitos antes del inicio del tratamiento y controles periódicos durante el tratamiento.

Amilasa y lipasa elevadas



Se han notificado amilasa y lipasa elevadas en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se debe vigilar elevaciones de amilasa y lipasa. Se debe evaluar la posible enfermedad hepatobiliar y tratar según la práctica clínica habitual.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o tras el tratamiento con BESPONSA. La vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada en al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con BESPONSA, durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B después del último ciclo de tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia (51%), neutropenia (49%), infección (48%), anemia (36%), leucopenia (35%), fatiga (35%), hemorragia (33%), pirexia (32%), náuseas (31%), cefalea (28%), neutropenia febril (26%), transaminasas elevadas (26%), dolor abdominal (23%), gamma-glutamyltransferasa elevada (21%) e hiperbilirrubinemia (21%).

En los pacientes que recibieron BESPONSA, las reacciones adversas graves más comunes ($\geq 2\%$) fueron infección (23%), neutropenia febril (11%), hemorragia (5%), dolor abdominal (3%), pirexia (3%), EVO/SOS (2%) y fatiga (2%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA.

Las reacciones adversas se presentan mediante el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (48%) ^a (incluye sepsis y bacteriemia [17%], infección fúngica [9%], infección del tracto respiratorio inferior [12%], infección del tracto respiratorio superior [12%], infección bacteriana [1%], infección vírica [7%], infección gastrointestinal [4%], infección cutánea [4%])	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril (26%) Neutropenia (49%) Trombocitopenia (51%) Leucopenia (35%) Linfopenia (18%) Anemia (36%)	Pancitopenia ^b (2%)
Trastornos del sistema		Hipersensibilidad (1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido (12%)	Síndrome de lisis tumoral (2%) Hiperuricemia (4%)
Trastornos del sistema	Cefalea (28%)	
Trastornos vasculares	Hemorragia ^c (33%) (incluye hemorragia en el sistema nervioso central [1%], hemorragia gastrointestinal alta [6%], hemorragia gastrointestinal baja [4%], epistaxis [15%])	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal (23%) Vómitos (15%) Diarrea (17%) Náuseas (31%) Estomatitis (13%) Estreñimiento (17%)	Ascitis (4%) Distensión abdominal (6%)
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirubinemia (21%) Transaminasas elevadas (26%) GGT elevada (21%)	Enfermedad venooclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal) (3% [pre-TCMH] ^d)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia (32%) Fatiga (35%) Escalofríos (11%)	
Exploraciones complementarias	Fosfatasa alcalina elevada (13%)	Intervalo QT del ECG prolongado (1%) Amilasa elevada (5%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Reacción relacionada con la perfusión (10%)	

Las reacciones adversas incluyeron acontecimientos por cualquier causa surgidos durante el tratamiento que comenzaron durante o tras el día 1 del ciclo 1 en los 42 días posteriores a la última dosis de BESPOLSA, pero antes del inicio de un nuevo tratamiento frente al cáncer (incluido el TCMH).

Los términos recomendados fueron extraídos del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), versión 19.1.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; ECG = electrocardiograma; GGT = gamma-glutamilttransferasa; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas.

^a La infección también incluye otros tipos de infección (11%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de infección.

^b La pancitopenia incluye los siguientes términos recomendados: insuficiencia de médula ósea, aplasia febril de la médula ósea y pancitopenia.

^c La hemorragia, también incluye otros tipos de hemorragia (17%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de hemorragia.

^d EVO/SOS incluye a 1 paciente adicional con enfermedad venooclusiva hepática que se produjo el día 58 sin la intervención de un TCMH. También se ha notificado EVO/SOS en 18 pacientes después de un TCMH posterior.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se notificó EVO/SOS en 23 (14%) pacientes, incluyendo 5 (3%) pacientes durante el mismo o en el seguimiento sin la intervención de un TCMH. Entre los 79 pacientes que se sometieron a un TCMH posterior (8 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con BESPONSA antes de someterse al TCMH), se notificó EVO/SOS en 18 (23%) pacientes. Cinco de los 18 acontecimientos de EVO/SOS que se produjeron tras el TCMH fueron mortales.

Se ha notificado EVO/SOS hasta 56 días después de la última dosis de inotuzumab ozogamicina sin la intervención de un TCMH. La mediana de tiempo desde el TCMH hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días). De los 5 pacientes que experimentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin la intervención de un TCMH, 2 de ellos se habían sometido a un TCMH antes del tratamiento con BESPONSA.

Entre los pacientes que se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA, se notificó EVO/SOS en 5/11 (46%) pacientes que se sometieron a un TCMH antes y después del tratamiento con BESPONSA y en 13/68 (19%) pacientes que solo se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA.

En relación a otros factores de riesgo, se notificó EVO/SOS en 6/11 (55%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes y 9/53 (17%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 1 agente alquilante, 7/17 (41%) pacientes con ≥ 55 años de edad y 11/62 (18%) pacientes con < 55 años de edad, y 7/12 (58%) pacientes con una bilirrubina sérica \geq LSN antes del TCMH y en 11/67 (16%) pacientes con una bilirrubina sérica $<$ LSN antes del TCMH.

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó hiperbilirrubinemia y una elevación de las transaminasas en 35 (21%) y 43 (26%) pacientes, respectivamente. Se notificó hiperbilirrubinemia de grado ≥ 3 y una elevación de las transaminasas en 9 (6%) y 11 (7%) pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hiperbilirrubinemia y la elevación de las transaminasas fue de 73 días y 29 días, respectivamente.

Mielosupresión/citopenias

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó trombocitopenia y neutropenia en 83 (51%) y 81 (49%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 3 en 23 (14%) y 33 (20%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 4 en 46 (28%) y 45 (27%) pacientes, respectivamente. Se notificó neutropenia febril, que puede ser potencialmente mortal, en 43 (26%) pacientes.

Infecciones

En el estudio pivotal (N = 164), se han notificado infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales eran potencialmente mortales o mortales en 79 (48%) pacientes. Las frecuencias de las infecciones específicas fueron: sepsis y bacteriemia (17%), infección del tracto respiratorio inferior (12%), infección del tracto respiratorio superior (12%), infección fúngica (9%), infección vírica (7%), infección gastrointestinal (4%), infección cutánea (4%) e infección bacteriana (1%). Se han notificado infecciones mortales, incluida neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, shock séptico y sepsis por pseudomonas en 8 (5%) pacientes.

Sangrado/hemorragia

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorragicos, en su mayoría de gravedad leve, en 54 (33%) pacientes. Las



frecuencias de los acontecimientos específicos de sangrado/hemorrágicos fueron: epistaxis (15%), hemorragia gastrointestinal alta (6%), hemorragia gastrointestinal baja (4%) y hemorragia en el sistema nervioso central (1%). Se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorrágicos de grado 3/4 en 8/164 (5%) pacientes. Se notificó un acontecimiento de sangrado/hemorrágico de grado 5 (hemorragia intraabdominal).

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en 17 (10%) pacientes. Todos los acontecimientos fueron de una gravedad de grado ≤ 2 . Las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron generalmente en el ciclo 1 y poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina, y remitieron de manera espontánea o con tratamiento médico.

Síndrome de lisis tumoral

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó síndrome de lisis tumoral, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en 4/164 (2%) pacientes. Se notificó síndrome de lisis tumoral de grado 3/4 en 3 (2%) pacientes. El síndrome de lisis tumoral se produjo poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina y remitió con tratamiento médico.

Prolongación del intervalo QT

En el estudio pivotal (N = 164), se detectaron incrementos máximos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Fridericia (QTcF) ≥ 30 mseg y ≥ 60 mseg respecto a los valores iniciales en 30/162 (19%) y 4/162 (3%) pacientes, respectivamente. Se observó un incremento en el intervalo QTcF >450 mseg en 26/162 (16%) pacientes. Ningún paciente tuvo un incremento en el intervalo QTcF >500 mseg. Se notificó prolongación del intervalo QT de grado 2 en 2/164 (1%) pacientes. No se notificaron prolongaciones del intervalo QT de grado ≥ 3 o acontecimientos de Torsades de Pointes.

Amilasa y lipasa elevadas

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron amilasa y lipasa elevadas en 8 (5%) y 15 (9%) pacientes, respectivamente. Se notificaron amilasa y lipasa elevadas de grado ≥ 3 en 3 (2%) y 7 (4%) pacientes, respectivamente.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos de BESPONSA en pacientes con LLA recidivante o refractaria, 7/236 (3%) pacientes dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina. Ningún paciente dio positivo para anticuerpos neutralizantes frente a inotuzumab ozogamicina. En los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina, no se detectó ningún efecto sobre el aclaramiento de BESPONSA según el análisis de farmacocinética poblacional. El número de pacientes fue demasiado pequeño para evaluar el impacto de los anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina sobre la eficacia y la seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Según los datos obtenidos in vitro, es poco probable que la administración concomitante de inotuzumab ozogamicina con inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP) o de



enzimas metabolizadoras de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) altere la exposición a N-acetil- gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Además, es poco probable que inotuzumab ozogamicina y N- acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida alteren la exposición de los sustratos de las enzimas CYP, y también que N-acetil-gammacalicheamicina dimetilhidrazida altere la exposición de los sustratos de las enzimas UGT o los principales transportadores de fármacos.

Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. Por lo tanto, se debe considerar de manera cuidadosa el uso concomitante de inotuzumab ozogamicina con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o que producen Torsades de Pointes. Se debe controlar el intervalo QT en caso de usar combinaciones de dichos medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación / grupo etario:

BESPONSA se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer y en un entorno donde se disponga de un equipo completo de reanimación de forma inmediata. Cuando se considere el uso de BESPONSA como tratamiento para la LLA de linfocitos B recidivante o refractaria, antes de iniciar el tratamiento se requiere una positividad inicial para CD22 >0% determinada mediante un ensayo validado y sensible.

Para pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos $\leq 10.000/mm^3$ antes de la primera dosis.

Antes de la administración, se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico.

Antes de la administración, en pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación.

Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora tras finalizar la misma, por si hubiera síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión.

Posología

BESPONSA se debe administrar en ciclos de 3 a 4 semanas.

Para pacientes que se vayan a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) después de 2 ciclos. En pacientes que no vayan a someterse a un TCMH, se pueden administrar hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben suspender el tratamiento.

La Tabla 1 muestra las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de BESPONSA para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero se puede extender a 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de BESPONSA es de 1,5 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que alcancen una RC/RCi, o de 1,8 mg/m² por ciclo

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que no alcancen una RC/RCi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Tabla 1. Pauta posológica para el ciclo 1 y los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
Pauta posológica para el ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días ^b		
Pauta posológica para los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al			
Pacientes que han alcanzado una RC^c o RCi^d:			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		
Pacientes que no han alcanzado una RC^c o RCi^d:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

^a +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis).

^b En pacientes que alcancen una RC/RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad, la duración del ciclo se puede extender a 28 días (es decir, intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21).

^c RC se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación completa de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas ≥100×10⁹/l y RAN ≥1×10⁹/l) y remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^d RCi se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación parcial de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas <100×10⁹/l y/o RAN <1×10⁹/l) y la remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^e Intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21.

Modificaciones de dosis

Puede ser necesario modificar la dosis de BESPONSA en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones y/o reducción de dosis, o la interrupción permanente de BESPONSA. Si se reduce la dosis debido a una toxicidad relacionada con BESPONSA, ésta no se debe volver a aumentar.

La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran las pautas de modificación de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. No es necesario interrumpir la administración de BESPONSA dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de dosis para toxicidades hematológicas al inicio del ciclo de tratamiento (día 1)



Toxicidad hematológica	Toxicidad y modificación(es) de dosis
Niveles previos al tratamiento con BESPONSA:	
RAN $\geq 1 \times 10^9/l$	Si el RAN disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN a $\geq 1 \times 10^9/l$.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
RAN $< 1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l^a$	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que se produzca al menos uno de los siguientes casos: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan hasta al menos los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El RAN se recupera a $\geq 1 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l^a$, o - Enfermedad estable o mejorada (según la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que la disminución del RAN y el recuento disminuido de plaquetas se deben a la enfermedad subyacente (no se considera la toxicidad relacionada con BESPONSA).

Abreviatura: RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a El recuento de plaquetas utilizado para la pauta posológica debe ser independiente de las transfusiones de sangre.

Tabla 3. Modificaciones de dosis para toxicidades no hematológicas en cualquier momento durante el tratamiento

Toxicidad no hematológica	Modificación(es) de la dosis
EVO/SOS u otra toxicidad hepática grave	Interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ y AST/ALT $> 2,5 \times \text{LSN}$	Interrumpir la administración hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Interrumpir el tratamiento de forma permanente si la bilirrubina total no se recupera a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o el AST/ALT no se recupera a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (ver sección 4.4).
Reacción relacionada con la perfusión	Interrumpir la perfusión y establecer un tratamiento médico adecuado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con BESPONSA)	Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado 1 o hasta los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; EVO/SOS = enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal.

^a Grado de gravedad de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 3.0.

La Tabla 4 muestra las pautas de modificación posológica dependiendo de la duración de las interrupciones de la administración debido por toxicidad.



Tabla 4. Modificaciones de dosis dependiendo de la duración de la interrupción de la administración por toxicidad

Duración de la interrupción de la administración por	Modificación(es) de la dosis
<7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥7 días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo.
≥14 días	Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuir la dosis total en un 25% en el ciclo siguiente. Si se requieren más modificaciones de dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo para los siguientes ciclos. Si no se tolera una disminución del 25% en la dosis total seguida de una disminución a 2 dosis por ciclo, interrumpir el tratamiento de forma permanente.
>28 días	Considerar la suspensión permanente de BESPONSA.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la edad.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática definida por unos valores de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ límite superior de normalidad (LSN) y de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN (ver sección 5.2). Hay datos limitados de seguridad en pacientes con valores de bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y de AST/ALT $> 2,5 \times$ LSN antes de la administración. Interrumpir la administración hasta la recuperación de los valores de bilirrubina total a $\leq 1,5 \times$ LSN y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times$ LSN antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Suspender el tratamiento de forma permanente si los valores de bilirrubina total o de AST/ALT no se recuperan a $\leq 1,5 \times$ LSN y a $\leq 2,5 \times$ LSN, respectivamente.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [Clcr] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min o 15-29 ml/min, respectivamente) (ver sección 5.2). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BESPONSA en pacientes con enfermedad renal terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BESPONSA en niños de 0 a < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

BESPONSA se administra por vía intravenosa. La perfusión se debe administrar durante 1 hora. No se debe administrar BESPONSA en inyección intravenosa rápida o en bolo.

BESPONSA se debe reconstituir y diluir antes de su administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002
- Inserto LL-PLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 allegado mediante radicado No. 20201155126
- Información para prescribir LLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 allegada mediante radicado No. 20201155126

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 STRENSIQ® 40 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN STRENSIQ® 100 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN

Expediente : 20162568
Radicado : 20191082765 / 20201143153
Fecha : 18/08/2020
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución contiene 40 mg de Asfotasa alfa
Cada mL de solución contiene 100 mg de Asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Strensiq está indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes con hipofosfatasa de inicio pediátrico para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.

Contraindicaciones:

Una hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa. Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, náuseas, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de Strensiq y se pueden dar en pacientes que llevan en tratamiento más de un año. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar Strensiq, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, la re-exposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de pre-medicación adecuada.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria.

La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la re-exposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable.

Reacción a la inyección

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Normalmente cambiar el lugar de inyección ayuda a controlar de forma eficaz estas reacciones. Por lo general, se han evaluado como reacciones no graves, de intensidad leve a moderada y autolimitadas.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Craneosinostosis

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes. La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales periódicas en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona



paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado

Los pacientes pueden mostrar un aumento de peso desproporcionado. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas asociadas a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada y no graves. Se notificaron reacciones graves asociadas a la inyección en 2 pacientes que no suspendieron el tratamiento con asfotasa alfa: en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio infantil se notificó fiebre y escalofríos, y en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio juvenil se notificó hipoestesia oral, dolor en las extremidades, escalofríos y cefalea.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa (edades de 1 día a 66 años)

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ²
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Lipohipertrofia Piel laxa Decoloración de la piel incluyendo hipopigmentación Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

¹ Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

² Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, moratones, hipertrofia, induración, reacción, atrofia, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calor, hemorragia, celulitis y bultos en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 73 % de los pacientes en los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones en el lugar de inyección fue mayor en pacientes con hipofosfatasa de inicio juvenil y en pacientes que recibieron inyecciones 6 veces por semana (en comparación con 3 veces por semana). La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y ninguna se notificó como acontecimiento adverso grave. Dos pacientes experimentaron reacciones en el lugar de inyección que llevaron a reducciones en las dosis de asfotasa alfa.

Un paciente tratado en los ensayos clínicos presentó una reacción grave en el lugar de inyección de decoloración en el lugar de inyección que originó la suspensión del tratamiento.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/fiebre, irritabilidad, náuseas, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia oral, cefalea, sofocos y signos y síntomas compatibles con anafilaxia.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 69 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los ensayos clínicos y con datos post-basales, 56 (81,2 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de recibir el tratamiento con Strensiq. Entre esos 56 pacientes, 25 (44,6 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad. Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Además, los pacientes con positivo confirmado a anticuerpos no han mostrado signos de hipersensibilidad tras la administración subcutánea de asfotasa alfa.



Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Insuficiencia hepática y renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Strensiq en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Pacientes adultos

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años son limitados.

Personas de edad avanzada

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando se administra Strensiq a pacientes de edad avanzada.



Forma de administración

Strensiq se debe administrar únicamente por vía subcutánea. No se debe utilizar por vía intravenosa o intramuscular.

El volumen máximo de medicamento por inyección no debe superar 1 ml. Si resulta necesario administrar más de 1 ml, se pueden administrar varias inyecciones de forma consecutiva.

Strensiq se debe administrar utilizando jeringas y agujas estériles desechables. Las jeringas deben ser de un volumen suficientemente pequeño para que la dosis prescrita se pueda extraer del vial con una exactitud razonable.

El lugar de inyección se debe cambiar y vigilar cuidadosamente para detectar signos de posibles reacciones.

Los pacientes pueden autoinyectarse el medicamento únicamente si han recibido la formación adecuada sobre las técnicas de administración.

Para tener más información sobre cómo manipular el medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006809 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.2.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Febrero 2019 basado en ema-combined-h3794-es allegado mediante radicado No. 20191082765
- Información para prescribir Febrero 2019 basado en ema-combined-h3794-es allegado mediante radicado No. 20191082765

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.6, 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:

Composición:

Cada mL de solución contiene 40 mg de Asfotasa alfa

Cada mL de solución contiene 100 mg de Asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Asfotasa alfa está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético.

Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

Contraindicaciones:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Una hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa. Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, náuseas, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de Strensiq y se pueden dar en pacientes que llevan en tratamiento más de un año. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar Strensiq, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, la re-exposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de pre-medicación adecuada.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria.

La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la re-exposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable.

Reacción a la inyección:

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Normalmente cambiar el lugar de inyección ayuda a controlar de forma eficaz estas reacciones. Por lo general, se han evaluado como reacciones no graves, de intensidad leve a moderada y autolimitadas.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Craneosinostosis:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedades subyacentes. La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica:

En los estudios clínicos con asfotasa alfa se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales periódicas en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero:

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado:

Los pacientes pueden mostrar un aumento de peso desproporcionado. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección y reacciones adversas asociadas a la inyección. La mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve a moderada y no graves. Se notificaron reacciones graves asociadas a la inyección en 2 pacientes que no suspendieron el tratamiento con asfotasa alfa: en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio infantil se notificó fiebre y escalofríos, y en 1 paciente con hipofosfatasa de inicio juvenil se notificó hipoestesia oral, dolor en las extremidades, escalofríos y cefalea.

Tabla de reacciones adversas:

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas con asfotasa alfa se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a



<1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa (edades de 1 día a 66 años)

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ²
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematomas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia oral Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Lipohipertrofia Piel laxa Decoloración de la piel incluyendo hipopigmentación Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Cicatriz

¹ Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

² Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones en el lugar de inyección:

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, moratones, hipertrofia, induración, reacción, atrofia, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calor, hemorragia, celulitis y bultos en el lugar de inyección) son las reacciones adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 73 % de los pacientes en los estudios clínicos. La frecuencia de las reacciones en el lugar de inyección fue mayor en pacientes con hipofosfatasa de inicio juvenil y en pacientes que recibieron inyecciones 6 veces por semana (en comparación con 3 veces por semana). La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y ninguna se notificó como acontecimiento adverso grave. Dos pacientes experimentaron reacciones en el lugar de inyección que llevaron a reducciones en las dosis de asfotasa alfa.



Un paciente tratado en los ensayos clínicos presentó una reacción grave en el lugar de inyección de decoloración en el lugar de inyección que originó la suspensión del tratamiento.

Hipersensibilidad:

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/fiebre, irritabilidad, náuseas, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia oral, cefalea, sofocos y signos y síntomas compatibles con anafilaxia.

Inmunogenicidad:

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 69 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los ensayos clínicos y con datos post-basales, 56 (81,2 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de recibir el tratamiento con Strensiq. Entre esos 56 pacientes, 25 (44,6 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad. Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Además, los pacientes con positivo confirmado a anticuerpos no han mostrado signos de hipersensibilidad tras la administración subcutánea de asfotasa alfa.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450.

Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

Vía de administración: Subcutánea

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración:

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

Posología:

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información:

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0,15 ml	0,3 ml			
4	8 mg	0,20 ml	0,3 ml			
5	10 mg	0,25 ml	0,3 ml			
6	12 mg	0,30 ml	0,3 ml	6 mg	0,15 ml	0,3 ml
7	14 mg	0,35 ml	0,45 ml	7 mg	0,18 ml	0,3 ml
8	16 mg	0,40 ml	0,45 ml	8 mg	0,20 ml	0,3 ml
9	18 mg	0,45 ml	0,45 ml	9 mg	0,23 ml	0,3 ml
10	20 mg	0,50 ml	0,7 ml	10 mg	0,25 ml	0,3 ml
11	22 mg	0,55 ml	0,7 ml	11 mg	0,28 ml	0,3 ml
12	24 mg	0,60 ml	0,7 ml	12 mg	0,30 ml	0,3 ml
13	26 mg	0,65 ml	0,7 ml	13 mg	0,33 ml	0,45 ml
14	28 mg	0,70 ml	0,7 ml	14 mg	0,35 ml	0,45 ml
15	30 mg	0,75 ml	1 ml	15 mg	0,38 ml	0,45 ml
16	32 mg	0,80 ml	1 ml	16 mg	0,40 ml	0,45 ml
17	34 mg	0,85 ml	1 ml	17 mg	0,43 ml	0,45 ml
18	36 mg	0,90 ml	1 ml	18 mg	0,45 ml	0,45 ml
19	38 mg	0,95 ml	1 ml	19 mg	0,48 ml	0,7 ml
20	40 mg	1,00 ml	1 ml	20 mg	0,50 ml	0,7 ml
25	50 mg	0,50 ml	0,8 ml	25 mg	0,63 ml	0,7 ml
30	60 mg	0,60 ml	0,8 ml	30 mg	0,75 ml	1 ml
35	70 mg	0,70 ml	0,8 ml	35 mg	0,88 ml	1 ml
40	80 mg	0,80 ml	0,8 ml	40 mg	1,00 ml	1 ml
50				50 mg	0,50 ml	0,8 ml
60				60 mg	0,60 ml	0,8 ml
70				70 mg	0,70 ml	0,8 ml
80				80 mg	0,80 ml	0,8 ml
90				90 mg	0,90 ml	0,8 ml (x2)
100				100 mg	1,00 ml	0,8 ml (x2)

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática y renal:

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de Strensiq en pacientes con insuficiencia hepática o renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Pacientes adultos:

Los datos de eficacia y seguridad en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años son limitados.

Personas de edad avanzada:

No hay datos que indiquen que se deban tener consideraciones especiales cuando se administra Strensiq a pacientes de edad avanzada.

Forma de administración:

Strensiq se debe administrar únicamente por vía subcutánea. No se debe utilizar por vía intravenosa o intramuscular.

El volumen máximo de medicamento por inyección no debe superar 1 ml. Si resulta necesario administrar más de 1 ml, se pueden administrar varias inyecciones de forma consecutiva.

Strensiq se debe administrar utilizando jeringas y agujas estériles desechables. Las jeringas deben ser de un volumen suficientemente pequeño para que la dosis prescrita se pueda extraer del vial con una exactitud razonable.

El lugar de inyección se debe cambiar y vigilar cuidadosamente para detectar signos de posibles reacciones.

Los pacientes pueden autoinyectarse el medicamento únicamente si han recibido la formación adecuada sobre las técnicas de administración.

Para tener más información sobre cómo manipular el medicamento antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N180

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2 del producto STRENSIQ.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir allegados mediante radicado No. 20191082765 en cuanto a la indicación y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

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

3.2.2 ABRILADA®

Expediente : 20169597
Radicado : 20191179270 / 20201165955

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 16/09/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide: indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica: inhibición de la progresión del daño estructural y mejoría en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Psoriasis: indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de espondilitis anquilosante (EA)). Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Enfermedad de Crohn: en pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa. Reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa: Indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa (HS): Indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa, de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: Indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: Indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Crohn pediátrico: Indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa, de moderada a severa, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Artritis relacionada con entesitis: Indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a la terapia convencional.

Psoriasis en placas en pediatría: indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas, crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Abrilada® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Abrilada® o a cualquiera de sus excipientes.

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

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

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF.

También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Abrilada® no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Abrilada® antes de comenzar la terapia. Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Abrilada® deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Abrilada® debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Abrilada® en pacientes con antecedentes de infecciones

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis:

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Abrilada®, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina).

Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Abrilada®. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Abrilada®.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Abrilada® en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Abrilada®. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Abrilada® cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Abrilada® deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Abrilada®.



+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Abrilada®. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales. Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica.

Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF.

Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización.

No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Abrilada® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Abrilada® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Abrilada® debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Abrilada® para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Abrilada®, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células t hepatoesplénicas (hstcl, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab.

La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Abrilada®. No es clara la asociación causal del hstcl con el adalimumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Abrilada®. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Abrilada®.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos UVA (puva), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Abrilada®.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post-comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis



esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con Abrilada® en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Abrilada®.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Abrilada® e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Abrilada®. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Abrilada®. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Abrilada®.

Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Abrilada® en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMEs biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con Abrilada®, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células b y t efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Abrilada®, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Abrilada® en comparación con 82% en el grupo de placebo.

Un total de 37% de los pacientes tratados con Abrilada® y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del



neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Abrilada® y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Abrilada® y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Abrilada®. Los pacientes que se tratan con Abrilada® pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Abrilada®.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva.

Abrilada® no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. ABRILADA® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). ABRILADA® está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o severa. El tratamiento con ABRILADA® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Abrilada® puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Abrilada® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Abrilada®, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Abrilada® fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Abrilada®, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nueva información de embarazo y lactancia:

Embarazo.

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC), el cual no evidenció daño fetal asociado con adalimumab. En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con ar (artritis reumatoidea) o cd (por sus siglas en inglés, enfermedad de Crohn), fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con ar (artritis reumatoidea) o cd (enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.



No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (odds ratio ajustado 0,84%, intervalo de confianza (ci) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas. No se reportaron mortinatalidad o neoplasias.

Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre el adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado. Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se conocen los efectos de Abrilada® en el trabajo de parto o parto.

Madres en periodo de lactancia:

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0.1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas g ingeridas por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se estudió en 9506 pacientes en ensayos pivotaes abiertos y controlados por hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto plazo y de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y uveítis. Los estudios pivotaes controlados incluyeron a 6089 pacientes que recibieron el adalimumab y 3801 pacientes que recibieron el placebo o un comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte doble ciega y controlada de los estudios pivotaes fue del 5,9% en los pacientes que recibieron el adalimumab y del 5,4% en los pacientes con el tratamiento de control.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son infecciones (como nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.



También se han informado reacciones adversas serias con el adalimumab. Los antagonistas del TNF, como el adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su consumo puede afectar la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

También se informaron con la administración de adalimumab infecciones mortales y potencialmente mortales (incluidas septicemia, infecciones oportunistas y TB), reactivación del VHB y varias neoplasias (incluye leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de linfocitos T [HSTCL]). Además, se han informado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias serias. Entre ellas, se incluyen informes poco frecuentes de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos, informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos observados en pacientes adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la presentación de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, y se muestran por clasificación por órganos y sistemas y frecuencia en la tabla 6, a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las múltiples indicaciones. Aparece un asterisco (*) en la columna de la SOC si hay información adicional en alguna otra parte en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

Tabla 6

Reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias (incluye infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por virus del herpes).
	Frecuente	Infecciones sistémicas (incluye septicemia, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluye gastroenteritis viral), infecciones de la piel y del tejido blando (incluye paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluye herpes simple, herpes orales e infecciones dentales), infecciones del aparato reproductor (incluye infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluye pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Poco frecuente	Infecciones neurológicas (incluye meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluidas coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por complejo de mycobacterium avium), infecciones bacterianas, Infecciones oculares, diverticulitis ¹
Neoplasia benigna, maligna y sin especificar (incluye quistes y pólipos)*	Frecuente	Cáncer de piel, excluye el melanoma (incluye carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuente	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluye cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia de tiroides), melanoma**
	Raro	Leucemia ¹
	Desconocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ carcinoma de células de Merkel, (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluye neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuente	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario*	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluye alergia estacional)
	Poco frecuente	Sarcoidosis ¹ , vasculitis
	Raro	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Aumento de los lípidos
	Frecuente	Hipopotasemia, aumento del ácido úrico, nivel anormal de sodio en sangre, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Alteraciones del ánimo (incluye depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Parestesias (incluye hipoestesia), migraña; compresión de la raíz nerviosa

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular ¹ , temblores, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, Síndrome de Guillain-Barré) ¹
Trastornos oculares	Frecuente	Deterioro visual, conjuntivitis, blefaritis, inflamación ocular
	Poco frecuente	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Sordera tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuente	Infarto de miocardio ¹ arritmia, Insuficiencia cardiaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubefacción, hematoma
	Poco frecuente	Aneurisma aórtico, oclusión arterial vascular, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuente	Embolia pulmonar ¹ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹
	Raro	Fibrosis pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca
	Poco frecuente	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raro	Perforación intestinal ¹
Trastornos hepato biliares*	Muy frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas
	Poco frecuente	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, aumento de la bilirrubina

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Raro	Hepatitis reactivación de la hepatitis B ¹ hepatitis autoinmune ¹
	Desconocida	Insuficiencia hepática ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción (incluye erupción exfoliativa)
	Frecuente	Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluye psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹ , urticaria, hematomas (incluye púrpura), dermatitis (incluye eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹ , Prurito
	Poco frecuente	Sudores nocturnos, cicatriz
	Raro	Eritema multiforme ¹ , síndrome de Stevens-Johnson ¹ , angioedema ¹ , vasculitis cutánea, ¹ reacción cutánea liquenoide ¹
	Desconocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluye aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea)
	Poco frecuente	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raro	Síndrome similar al lupus ¹
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Deterioro renal, hematuria
	Poco frecuente	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Poco frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluye eritema en el lugar de la inyección).
	Frecuente	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹
	Poco frecuente	Inflamación



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Pruebas complementarias*	Frecuente	Coagulación y trastornos hemorrágicos (incluye prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), pruebas positivas para auto anticuerpos (incluye anticuerpos contra ADN bicatenario), aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuente	Problemas de cicatrización

* Se ofrece información adicional en otros lugares en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

** incluye los estudios de extensión abiertos

¹ incluye los datos de informe espontáneos

Hidradenitis supurativa (HS)

El perfil de seguridad para los pacientes con HS tratados con adalimumab semanalmente fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para los pacientes con uveítis tratada con adalimumab cada dos semanas fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con el adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7,2% de los pacientes que recibieron el placebo o control activo. Por lo general, las reacciones en el lugar de la inyección no requirieron la interrupción del medicamento.

Infecciones

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 años-paciente en los pacientes tratados con el adalimumab y de 1,46 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones constaron principalmente de nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes retomaron el adalimumab una vez resuelta la infección.

La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente al año en los pacientes tratados con el adalimumab y de 0,03 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En los estudios abiertos y controlados en adultos y niños con el adalimumab, se informaron infecciones serias (incluidas infecciones mortales, con poca frecuencia), incluidos informes de tuberculosis (miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidioidomicosis, pneumocystis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron en el plazo de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655,6 años-paciente durante los ensayos con el adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes-año durante los ensayos con el adalimumab en pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una



exposición de 80,0 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica. No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las etapas controladas de los ensayos fundamentales de adalimumab de al menos 12 semanas de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron neoplasias, diferentes del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, con una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) cada 1000 pacientes-año entre 5291 pacientes tratados con el adalimumab, en comparación con una tasa de 6,3 (3,4; 11,8) cada 1000 pacientes-año entre 3444 pacientes del grupo de control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,0 meses para el tratamiento con el adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes que recibieron el tratamiento de control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cánceres de piel no melanoma fue de 8,8 (6,0; 13,0) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. Entre estos cánceres de piel, se produjeron carcinomas de células escamosas en tasas (intervalo de confianza del 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control.

En el momento de combinar las etapas controladas de estos ensayos con los estudios de extensión abiertos en curso y finalizados con una mediana de duración de aproximadamente 3,3 años, que incluyeron 6427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la tasa observada de neoplasias, además de linfoma y cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 8,5 cada 1000 pacientes-año. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9,6 cada 1000 pacientes año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 cada 1000 pacientes año.

En la experiencia poscomercialización desde 2003-01 hasta 2010-12, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias es de aproximadamente 2,7 cada 1000 pacientes-años de tratamiento. Las tasas que se informaron para cánceres de piel no melanoma y linfomas son de aproximadamente 0,2 y 0,3 cada 1000 pacientes-años de tratamiento, respectivamente.

Se han informado casos raros poscomercialización de linfomas hepatoesplénicos de células T en pacientes tratados con el adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas de pacientes para detectar autoanticuerpos en múltiples puntos temporales en los estudios I-V de artritis reumatoide. En estos ensayos, 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 8,1% de los pacientes de control activo y tratados con placebo, que exhibieron valores iniciales negativos de anticuerpos antinucleares, informaron valores positivos en la semana 24. Dos pacientes de 3441 tratados con el adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos indicativos de una nueva aparición del síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente presentó nefritis lúpica o síntomas relacionados con el sistema nervioso central.

Eventos hepatobiliares

En ensayos controlados de fase 3 con el adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 3,7% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 1,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían de 4 a 17 años y pacientes con artritis relacionada con entesitis que tenían de 6 a 17 años, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,3% de los pacientes del tratamiento

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de control. La mayoría de los aumentos en la ALT se produjeron con la administración concomitante de metotrexato. No se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en los pacientes del ensayo de fase 3 con el adalimumab que padecían artritis idiopática juvenil poliarticular y que tenían de 2 a < 4 años.

En los ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa con un período de control de 4 a 52 semanas. Se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,9% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,9% de los pacientes con el tratamiento de control.

En el ensayo de fase 3 con el adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustadas según el peso corporal luego del tratamiento de inducción ajustado según el peso corporal de hasta 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 2,6% (5/192) pacientes de los cuales 4 recibían inmunosupresores de manera concomitante en el período inicial.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa con un período de control de una duración de 12 a 24 semanas, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,8% de los pacientes del tratamiento de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidas de 40 mg por semana a partir de la semana 4) en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control de 12 a 16 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,3% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición mediana de 166,5 días y 105,0 días en los pacientes tratados con adalimumab y los pacientes con el tratamiento de control, respectivamente, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en un 2,4% de los primeros y en un 2,4% de los segundos.

Entre todas las indicaciones en los ensayos clínicos, los pacientes que presentaron aumentos de la ALT fueron asintomáticos; y, en la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron mientras se continuaba con el tratamiento. Sin embargo, se han generado informes poscomercialización sobre insuficiencia hepática y sobre trastornos hepáticos de menor severidad que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis que incluye hepatitis autoinmunitaria en pacientes tratados con el adalimumab.

Tratamiento concurrente con azatioprina/6 mercaptopurina

En estudios sobre la enfermedad de Crohn en adultos, se observaron mayores incidencias de eventos adversos de neoplasias malignas e infecciones serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, en comparación con el adalimumab como monoterapia.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

Interacciones:

Se estudió al adalimumab en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que recibían el adalimumab como monoterapia y en aquellos que tomaban el metotrexato de manera concomitante. Se produjeron menos anticuerpos cuando se administró el adalimumab en combinación con el metotrexato frente a la

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración del primero como monoterapia. La administración de adalimumab sin el metotrexato tuvo como resultado un incremento de la producción de anticuerpos, un aumento de la depuración y una reducción de la eficacia de adalimumab.

No se recomienda la combinación de Abrilada® y anakinra.

No se recomienda la combinación entre Abrilada® y abatacept.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El inicio y supervisión del tratamiento con Abrilada® deben estar a cargo de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que se indica Abrilada®. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista experto en manejo de biológicos antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes se pueden inyectar ellos mismos Abrilada® si es que su médico lo determina como adecuado y con seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Abrilada®, se debe supervisar la conveniencia de otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea. Se debe seguir administrando el metotrexato durante el tratamiento con Abrilada®.

Se puede continuar con el consumo de glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos durante el tratamiento con Abrilada®. Para obtener información respecto de la combinación con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad además del metotrexato.

En monoterapia, es posible que algunos pacientes que presenten disminución de la respuesta a los 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento en la dosificación a 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Interrupción de la dosis

Puede haber necesidad de interrumpir la dosis, por ejemplo, antes de cirugía o si se produce una infección seria.

Los datos disponibles señalan que al reanudar la administración de adalimumab luego de una interrupción de 70 días o más, se produjeron las mismas magnitudes de respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al que se obtuvo antes de interrumpir la administración de la dosis.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en los pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Psoriasis

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos consiste en una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas, luego de una semana después de la dosis inicial.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Luego de las 16 semanas, pacientes con respuesta inadecuada a 40 mg de Abrilada® cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas. Se deben reconsiderar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento continuo con 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas en pacientes con una respuesta inadecuada luego del aumento de la dosificación. Si se alcanza respuesta adecuada con una dosis de 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas, es posible reducir posteriormente la dosificación a 40 mg cada dos semanas.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa

El régimen de dosificación recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después en el día 15 (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), se debe continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con Abrilada®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con Abrilada®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran una mejoría en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, es posible retomar el tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosis de inducción recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede implementar el régimen de dosis de 160 mg en la Semana 0 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), 80 mg en la Semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día), si se tiene en cuenta que es mayor el riesgo de eventos adversos durante la inducción.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea. Opcionalmente, si a un paciente se le interrumpe el tratamiento con Abrilada® y vuelve a manifestar signos y síntomas de la enfermedad, se puede reanudar la administración de Abrilada®. No se dispone de evidencia suficiente sobre la reanudación del tratamiento luego de más de 8 semanas desde la última dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Es posible que algunos pacientes que no hayan respondido antes de la semana 4 se beneficien de la continuación del tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. Se debe reconsiderar cuidadosamente el tratamiento continuado en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerativa

El régimen de inducción recomendado de Abrilada® para los pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la semana 0 (administrados en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día). Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica en el plazo de 2 a 8 semanas de tratamiento. No se debe continuar el tratamiento con Abrilada® en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Uveítis

La dosis recomendada de Abrilada® en pacientes adultos que padezcan uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Se tiene poca experiencia en el inicio del tratamiento con Abrilada® en monoterapia. Es posible iniciar el tratamiento con Abrilada® en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Es posible ajustar la dosis de los corticosteroides administrados de manera concomitante, de conformidad con la práctica clínica comenzando dos semanas después del inicio del tratamiento con Abrilada®.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.



Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Poblaciones especiales

Adultos mayores

No es necesario ajustar la dosis.

Deterioro renal y/o hepático

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 1

Dosis de Abrilada® Para Pacientes que Padecen Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 10 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en pacientes menores de 2 años de edad para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Artritis relacionada con entesitis

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis desde los 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 2

Dosis de Abrilada® para Pacientes que Padecen Artritis Relacionada con Entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años que padecen artritis relacionada con entesitis.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Psoriasis pediátrica en placas

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes que padecen psoriasis en placa desde los 4 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (Tabla 3). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3

Dosis de Abrilada® para Pacientes Pediátricos que Padezcan Psoriasis en Placa

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial
≥30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial

Se debe analizar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no responden en este período de tiempo.

Si se indica retratamiento con Abrilada®, se deben seguir las instrucciones anteriores sobre la dosis y la duración del tratamiento.

Se evaluó la seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante una media de 13 meses.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa (HS) en adolescentes (desde los 12 años de edad, con un peso de al menos 30 kg)

No existen ensayos clínicos de adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab para estos pacientes se determinó a partir de modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de Abrilada® es 80 mg en la semana 0, seguida de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1 por medio de inyección subcutánea.

Para los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a la dosis de 40 mg cada dos semanas de Abrilada®, se puede considerar un aumento en la dosificación de 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas.

Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con Abrilada®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con Abrilada®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran mejoría en este período de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento con Abrilada®, se puede reintroducir según sea apropiado.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento a largo plazo. Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 12 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes con enfermedad de Crohn de los 6 a los 17 años se determina en función del peso corporal (Tabla 4). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4
Dosis de Abrilada® para Pacientes Pediátricos que Padecen Enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento con Inicio en la Semana 4
<40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 	20 mg cada dos semanas
≥40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 	40 mg cada dos semanas

Es posible que los pacientes con respuesta insuficiente se beneficien de un aumento en la dosificación:

- <40 kg: 20 mg por semana
- ≥40 kg: 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas

Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento continuado en los sujetos sin respuesta hasta la semana 12.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 6 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 5). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Con respecto a la uveítis pediátrica, no existe experiencia de tratamientos con el adalimumab sin tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 5

Dosis de Abrilada® para Pacientes Pediátricos que Padezcan Uveítis

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
<30 kg	20 mg cada dos semanas en combinación con metotrexato
≥30 kg	40 mg cada dos semanas en combinación con metotrexato

Cuando se inicia el tratamiento con Abrilada®, es posible que se administre una dosis de carga de 40 mg a pacientes que pesen <30 kg u 80 mg a aquellos con un peso ≥30 kg una semana antes del comienzo del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos



clínicos sobre la administración de una dosis de carga de Abrilada® a niños menores de 6 años de edad.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 2 años para esta indicación.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerosa pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de adalimumab en niños de 4 a 17 años. No hay datos disponibles. No existe un uso relevante de Abrilada® en niños menores de 4 años para esta indicación.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante.

No hay un uso relevante de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de espondilitis anquilosante y artritis psoriásica.

Método de Administración

Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea. Al final de este documento se proporcionan las instrucciones de administración completas.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y presentaciones.

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. 2020009616 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.2.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto basado en SPC versión 1.0_v2 de 25 de septiembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201165955
- Información para prescribir basado en SPC versión 1.0_v2 de 25 de septiembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20201165955

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes



antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica:

Indicado en la inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Psoriasis:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Espondilitis anquilosante:

- **Espondiloartritis axial no radiográfica:** (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de Espondilitis anquilosante (EA)):

Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica.

Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

Indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa (HS):

Indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis:

Indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil:

- **Artritis idiopática juvenil poliarticular:**



Indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

- Artritis relacionada con entesitis:

Indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Crohn pediátrico:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

Indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Abrilada® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Abrilada® o a cualquiera de sus excipientes.

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

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

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomycosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF.

También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Abrilada® no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomycosis o blastomycosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con



Abrilada® antes de comenzar la terapia. Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Abrilada® deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Abrilada® debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Abrilada® en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis:

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Abrilada®, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina).

Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Abrilada®. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Abrilada®.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Abrilada® en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Abrilada®. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Abrilada® cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos



pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Abrilada® deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Abrilada®.

+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas:

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Abrilada®. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales. Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica.

Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF.

Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización.

No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Abrilada® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos:

Los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré.

Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Abrilada® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Abrilada® debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Abrilada® para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias:

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Abrilada®, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCl, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab.

La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación



de azatioprina o 6- mercaptopurina y Abrilada®. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Abrilada®. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Abrilada®.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Abrilada®.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post-comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias:

Las reacciones alérgicas serias asociadas con Abrilada® en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Abrilada®.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Abrilada® e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas:

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Abrilada®. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Abrilada®. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Abrilada®.

Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Abrilada® en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) biológicos o antagonistas del TNF:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión:

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Abrilada®, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas:

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Abrilada®, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Abrilada® en comparación con 82% en el grupo de placebo.

Un total de 37% de los pacientes tratados con Abrilada® y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Abrilada® y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Abrilada® y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Abrilada®. Los pacientes que se tratan con Abrilada® pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Abrilada®.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva:

Abrilada® no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. ABRILADA® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). ABRILADA® está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o severa. El tratamiento con ABRILADA® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes:

El tratamiento con Abrilada® puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Abrilada® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Abrilada®, la terapia debe descontinuarse.

Uso geriátrico:

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Abrilada® fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Abrilada®, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nueva información de embarazo y lactancia:

Embarazo:

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC), el cual no evidenció daño fetal asociado con adalimumab. En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (por sus siglas en inglés, enfermedad de Crohn), fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (odds ratio ajustado 0,84%, intervalo de confianza (CI) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas. No se reportaron mortalidad o neoplasias.

Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre el adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado. Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se conocen los efectos de Abrilada® en el trabajo de parto o parto.

Madres en periodo de lactancia:

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0.1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas g ingeridas por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Adalimumab se estudió en 9506 pacientes en ensayos pivotaes abiertos y controlados por hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto plazo y de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y uveítis. Los estudios pivotaes controlados incluyeron a 6089 pacientes que recibieron el adalimumab y 3801 pacientes que recibieron el placebo o un comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte doble ciega y controlada de los estudios pivotaes fue del 5,9% en los pacientes que recibieron el adalimumab y del 5,4% en los pacientes con el tratamiento de control.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son infecciones (como nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

También se han informado reacciones adversas serias con el adalimumab. Los antagonistas del TNF, como el adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su consumo puede afectar la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

También se informaron con la administración de adalimumab infecciones mortales y potencialmente mortales (incluidas septicemia, infecciones oportunistas y TB), reactivación del VHB y varias neoplasias (incluye leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de linfocitos T [HSTCL]). Además, se han informado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias serias. Entre ellas, se incluyen informes poco frecuentes de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos, informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica:

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos observados en pacientes adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la presentación de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, y se muestran por clasificación por órganos y sistemas y frecuencia en la tabla 6, a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las múltiples indicaciones. Aparece un asterisco (*) en la columna de la SOC si hay información adicional en alguna otra parte en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

Tabla 6 Reacciones adversas



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias (incluye infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por virus del herpes).
	Frecuente	Infecciones sistémicas (incluye septicemia, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluye gastroenteritis viral), infecciones de la piel y del tejido blando (incluye paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluye herpes simple, herpes orales e infecciones dentales), infecciones del aparato reproductor (incluye infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluye pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco frecuente	Infecciones neurológicas (incluye meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluidas coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por complejo de mycobacterium avium), infecciones bacterianas, Infecciones oculares, diverticulitis ¹
Neoplasia benigna, maligna y sin especificar (incluye quistes y pólipos)*	Frecuente	Cáncer de piel, excluye el melanoma (incluye carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuente	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluye cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia de tiroides), melanoma**
	Raro	Leucemia ¹
	Desconocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ carcinoma de células de Merkel, (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluye neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuente	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario*	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluye alergia estacional)
	Poco frecuente	Sarcoidosis ¹ , vasculitis
	Raro	Anafilaxia ¹
	Muy frecuente	Aumento de los lípidos

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Hipopotasemia, aumento del ácido úrico, nivel anormal de sodio en sangre, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Alteraciones del ánimo (incluye depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Parestesias (incluye hipoestesia), migraña; compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular ¹ , temblores, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, Síndrome de Guillain-Barré) ¹
Trastornos oculares	Frecuente	Deterioro visual, conjuntivitis, blefaritis, inflamación ocular
	Poco frecuente	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Sordera tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuente	Infarto de miocardio ¹ arritmia, Insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubefacción, hematoma
	Poco frecuente	Aneurisma aórtico, oclusión arterial vascular, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuente	Embolia pulmonar ¹ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹
	Raro	Fibrosis pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Poco frecuente	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raro	Perforación intestinal ¹
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas
	Poco frecuente	Colecistitis y coleditiasis, esteatosis hepática, aumento de la bilirrubina
	Raro	Hepatitis reactivación de la hepatitis B ¹ hepatitis autoinmune ¹
	Desconocida	Insuficiencia hepática ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción (incluye erupción exfoliativa)
	Frecuente	Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluye psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹ , urticaria, hematomas (incluye púrpura), dermatitis (incluye eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹ , Prurito
	Poco frecuente	Sudores nocturnos, cicatriz
	Raro	Eritema multiforme ¹ , síndrome de Stevens-Johnson ¹ , angioedema ¹ , vasculitis cutánea, ¹ reacción cutánea liquenoide ¹
	Desconocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluye aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea)
	Poco frecuente	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raro	Síndrome similar al lupus ¹
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Deterioro renal, hematuria
	Poco frecuente	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Poco frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluye eritema en el lugar de la inyección).
	Frecuente	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹
	Poco frecuente	Inflamación

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Pruebas complementarias*	Frecuente	Coagulación y trastornos hemorrágicos (incluye prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), pruebas positivas para auto anticuerpos (incluye anticuerpos contra ADN bicatenario), aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuente	Problemas de cicatrización

* Se ofrece información adicional en otros lugares en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

** incluye los estudios de extensión abiertos

¹ incluye los datos de informe espontáneos

Hidradenitis supurativa (HS):

El perfil de seguridad para los pacientes con HS tratados con adalimumab semanalmente fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis:

El perfil de seguridad para los pacientes con uveítis tratada con adalimumab cada dos semanas fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones en el lugar de la inyección:

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con el adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7,2% de los pacientes que recibieron el placebo o control activo. Por lo general, las reacciones en el lugar de la inyección no requirieron la interrupción del medicamento.

Infecciones:

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 años-paciente en los pacientes tratados con el adalimumab y de 1,46 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones constaron principalmente de nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes retomaron el adalimumab una vez resuelta la infección.

La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente al año en los pacientes tratados con el adalimumab y de 0,03 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En los estudios abiertos y controlados en adultos y niños con el adalimumab, se informaron infecciones serias (incluidas infecciones mortales, con poca frecuencia), incluidos informes de tuberculosis (miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidioidomicosis, pneumocystis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron en el plazo de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655,6 años-paciente durante los ensayos con el adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes-año durante los ensayos con el adalimumab en pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias en

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica. No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las etapas controladas de los ensayos fundamentales de adalimumab de al menos 12 semanas de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron neoplasias, diferentes del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, con una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) cada 1000 pacientes-año entre 5291 pacientes tratados con el adalimumab, en comparación con una tasa de 6,3 (3,4; 11,8) cada 1000 pacientes-año entre 3444 pacientes del grupo de control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,0 meses para el tratamiento con el adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes que recibieron el tratamiento de control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cánceres de piel no melanoma fue de 8,8 (6,0; 13,0) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. Entre estos cánceres de piel, se produjeron carcinomas de células escamosas en tasas (intervalo de confianza del 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control.

En el momento de combinar las etapas controladas de estos ensayos con los estudios de extensión abiertos en curso y finalizados con una mediana de duración de aproximadamente 3,3 años, que incluyeron 6427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la tasa observada de neoplasias, además de linfoma y cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 8,5 cada 1000 pacientes-año. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9,6 cada 1000 pacientes año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 cada 1000 pacientes año.

En la experiencia poscomercialización desde 2003-01 hasta 2010-12, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias es de aproximadamente 2,7 cada 1000 pacientes-años de tratamiento. Las tasas que se informaron para cánceres de piel no melanoma y linfomas son de aproximadamente 0,2 y 0,3 cada 1000 pacientes-años de tratamiento, respectivamente.

Se han informado casos raros poscomercialización de linfomas hepatoesplénicos de células T en pacientes tratados con el adalimumab.

Autoanticuerpos:

Se analizaron muestras séricas de pacientes para detectar autoanticuerpos en múltiples puntos temporales en los estudios I-V de artritis reumatoide. En estos ensayos, 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 8,1% de los pacientes de control activo y tratados con placebo, que exhibieron valores iniciales negativos de anticuerpos antinucleares, informaron valores positivos en la semana 24. Dos pacientes de 3441 tratados con el adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos indicativos de una nueva aparición del síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente presentó nefritis lúpica o síntomas relacionados con el sistema nervioso central.

Eventos hepato biliares:

En ensayos controlados de fase 3 con el adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 3,7% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 1,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían de 4 a 17 años y pacientes con artritis relacionada con entesitis que tenían de 6 a 17 años, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,3% de los pacientes del tratamiento de control. La mayoría de los aumentos en la ALT se produjeron con la administración concomitante de metotrexato. No se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en los pacientes del ensayo de fase 3 con el adalimumab que padecían artritis idiopática juvenil poliarticular y que tenían de 2 a <4 años.

En los ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa con un período de control de 4 a 52 semanas. Se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,9% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,9% de los pacientes con el tratamiento de control.

En el ensayo de fase 3 con el adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustadas según el peso corporal luego del tratamiento de inducción ajustado según el peso corporal de hasta 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 2,6% (5/192) pacientes de los cuales 4 recibían inmunosupresores de manera concomitante en el período inicial.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa con un período de control de una duración de 12 a 24 semanas, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,8% de los pacientes del tratamiento de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidas de 40 mg por semana a partir de la semana 4) en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control de 12 a 16 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,3% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición mediana de 166,5 días y 105,0 días en los pacientes tratados con adalimumab y los pacientes con el tratamiento de control, respectivamente, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en un 2,4% de los primeros y en un 2,4% de los segundos.

Entre todas las indicaciones en los ensayos clínicos, los pacientes que presentaron aumentos de la ALT fueron asintomáticos; y, en la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron mientras se continuaba con el tratamiento. Sin embargo, se han generado informes poscomercialización sobre insuficiencia hepática y sobre trastornos hepáticos de menor severidad que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis que incluye hepatitis autoinmunitaria en pacientes tratados con el adalimumab.

Tratamiento concurrente con azatioprina/6 mercaptopurina:

En estudios sobre la enfermedad de Crohn en adultos, se observaron mayores incidencias de eventos adversos de neoplasias malignas e infecciones serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, en comparación con el adalimumab como monoterapia.

Informe de sospecha de reacciones adversas:

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.



Interacciones:

Se estudió al adalimumab en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que recibían el adalimumab como monoterapia y en aquellos que tomaban el metotrexato de manera concomitante. Se produjeron menos anticuerpos cuando se administró el adalimumab en combinación con el metotrexato frente a la administración del primero como monoterapia. La administración de adalimumab sin el metotrexato tuvo como resultado un incremento de la producción de anticuerpos, un aumento de la depuración y una reducción de la eficacia de adalimumab.

No se recomienda la combinación de Abrilada® y anakinra.

No se recomienda la combinación entre Abrilada® y abatacept.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El inicio y supervisión del tratamiento con Abrilada® deben estar a cargo de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que se indica Abrilada®. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista experto en manejo de biológicos antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes se pueden inyectar ellos mismos Abrilada® si es que su médico lo determina como adecuado y con seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Abrilada®, se debe supervisar la conveniencia de otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología:

Artritis reumatoide:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea. Se debe seguir administrando el metotrexato durante el tratamiento con Abrilada®.

Se puede continuar con el consumo de glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos durante el tratamiento con Abrilada®. Para obtener información respecto de la combinación con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad además del metotrexato.

En monoterapia, es posible que algunos pacientes que presenten disminución de la respuesta a los 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento en la dosificación a 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Interrupción de la dosis:

Puede haber necesidad de interrumpir la dosis, por ejemplo, antes de cirugía o si se produce una infección seria.

Los datos disponibles señalan que al reanudar la administración de adalimumab luego de una interrupción de 70 días o más, se produjeron las mismas magnitudes

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al que se obtuvo antes de interrumpir la administración de la dosis.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y artritis psoriásica:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en los pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Psoriasis:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos consiste en una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas, luego de una semana después de la dosis inicial.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Luego de las 16 semanas, pacientes con respuesta inadecuada a 40 mg de Abrilada® cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas. Se deben reconsiderar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento continuo con 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas en pacientes con una respuesta inadecuada luego del aumento de la dosificación. Si se alcanza respuesta adecuada con una dosis de 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas, es posible reducir posteriormente la dosificación a 40 mg cada dos semanas.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa:

El régimen de dosificación recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después en el día 15 (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), se debe continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con Abrilada®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con Abrilada®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran una mejoría en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, es posible retomar el tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.



Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosis de inducción recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede implementar el régimen de dosis de 160 mg en la Semana 0 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), 80 mg en la Semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día), si se tiene en cuenta que es mayor el riesgo de eventos adversos durante la inducción.

Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea. Opcionalmente, si a un paciente se le interrumpe el tratamiento con Abrilada® y vuelve a manifestar signos y síntomas de la enfermedad, se puede reanudar la administración de Abrilada®. No se dispone de evidencia suficiente sobre la reanudación del tratamiento luego de más de 8 semanas desde la última dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Es posible que algunos pacientes que no hayan respondido antes de la semana 4 se beneficien de la continuación del tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. Se debe reconsiderar cuidadosamente el tratamiento continuado en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerativa:

El régimen de inducción recomendado de Abrilada® para los pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la semana 0 (administrados en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día). Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica en el plazo de 2 a 8 semanas de tratamiento. No se debe continuar el tratamiento con Abrilada® en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.



Uveítis:

La dosis recomendada de Abrilada® en pacientes adultos que padezcan uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Se tiene poca experiencia en el inicio del tratamiento con Abrilada® en monoterapia. Es posible iniciar el tratamiento con Abrilada® en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Es posible ajustar la dosis de los corticosteroides administrados de manera concomitante, de conformidad con la práctica clínica comenzando dos semanas después del inicio del tratamiento con Abrilada®.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Poblaciones especiales:

Adultos mayores:

No es necesario ajustar la dosis.

Deterioro renal y/o hepático:

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica:

Artritis idiopática juvenil:

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad:

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 1

Dosis de Abrilada® para pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 10 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en pacientes menores de 2 años de edad para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Artritis relacionada con entesitis:

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis desde los 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2). La



dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 2

Dosis de Abrilada® para pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años que padecen artritis relacionada con entesitis.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Psoriasis pediátrica en placas:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes que padecen psoriasis en placa desde los 4 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (Tabla 3). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 3

Dosis de Abrilada® para pacientes pediátricos que padezcan psoriasis en placa

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial
≥30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial

Se debe analizar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no responden en este período de tiempo.

Si se indica retratamiento con Abrilada®, se deben seguir las instrucciones anteriores sobre la dosis y la duración del tratamiento.

Se evaluó la seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante una media de 13 meses.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn pediátrica:

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes con enfermedad de Crohn de los 6 a los 17 años se determina en función del peso corporal (Tabla 4). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.



Tabla 4
Dosis de Abrilada® para pacientes pediátricos que padecen enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento con Inicio en la Semana 4
<40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 	20 mg cada dos semanas
≥40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 	40 mg cada dos semanas

Es posible que los pacientes con respuesta insuficiente se beneficien de un aumento en la dosificación:

- <40 kg: 20 mg por semana
- ≥40 kg: 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas

Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento continuado en los sujetos sin respuesta hasta la semana 12.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 6 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Método de Administración:

Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y presentaciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10; 8.1.13.0.N30

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información versión 1.0_v2 de 25 de septiembre de 2018 para prescribir allegados con radicado No. 20201165955 en cuanto a la posología y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

Adicionalmente, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.0 del plan de gestión de riesgos-PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido, por tanto, la Sala recomienda aprobar la versión 1.0 del PGR.

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



solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.3 ZUMAB

Expediente : 20132084
Radicado : 2017117142 / 20181009404 / 20191118995 / 20201023049
Fecha : 06/02/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

- Cada vial contiene 150mg de trastuzumab
- Cada vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cancer metastasico.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de Mama Precoz (CMP):

TRASTUZUMAB está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede).
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Trastuzumab en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio o tumores >2 cm de diámetro.

Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un compuesto de platino por via intravenosa está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

- Trastuzumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al Trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI Y RRA):

Tras la administración de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

- Se puede utilizar la premedicación para reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Se han referido casos de RRI y RRA graves, incluidas las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida, dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; se puede reanudar la infusión cuando los síntomas hayan remitido.
- Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico / antipirético, como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos beta y corticosteroides.
- En raras ocasiones, estas reacciones se han asociado a un curso clínico con desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por consiguiente no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía IV después de la comercialización.

- Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de un RRI o ser una reacción retardada.
- Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia.
- Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

- Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar pacientes con riesgo cardíaco elevado, por ejemplo pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, disfunción diastólica, edad avanzada.
- Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con Trastuzumab. En base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles. Tras la supresión de Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con Trastuzumab. En caso de que se empleen antraciclinas se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente. Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab IV o Trastuzumab SC. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración con Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que han recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), y ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de la ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal y como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab.

- Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor menor al 50%, se suspenderá la administración de Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha desarrollado una insuficiencia cardíaca congestiva importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Trastuzumab, salvo si se considera que los beneficios para el paciente superan a los riesgos.

- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trastuzumab¹⁰.

- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de Trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos¹⁰.

- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento con Trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos¹⁰.

Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico¹⁰.

Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab¹⁰.



- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI10.
- Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos10.

Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante10.
- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas10.
- La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses10.
- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron 10:
 - Edad avanzada (>50 años) 10.
 - Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%)10.
 - Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel10.
- Tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos10.
- En pacientes tratados con Trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto10.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia10.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina) 10.
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años10.

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales



ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial^{2,17}. Otras reacciones relacionadas con el uso de Trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento^{2,17}. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del Trastuzumab^{2,17}. En caso de presentarse síntomas relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen^{2,17}.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión ^{2,17}. La aparición de disfunción cardíaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del Trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad^{2,17}. En general la terapia con Trastuzumab es bien tolerada^{2,17}.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el Trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del Trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del Trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del Trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13 (59,09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de Trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ($p > 0,05$) ¹⁶.

Según el Sistema de Clasificación por Órgano (SOC) en el brazo de Trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente notificados (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], Trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)] ¹⁶.

En este estudio, se reportaron 16 eventos adversos graves (SAE). De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo Trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Referencia. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de referencia que en el brazo de Trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del Trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo Trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia descontinuaron el estudio debido a un evento adverso ¹⁶.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ($p > 0,05$).

En este estudio, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en



sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron Trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para Trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia 16.

Resumen de Eventos Adversos por Tratamiento Trastuzumab de Reliance [población de seguridad (N = 82)].

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
Sujetos con al menos un evento adverso		56	68.29%	196
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		15	18.29%	24
	Anemia	7	8.54%	9
	Eosinofilia	1	1.22%	1
	Leucopenia	2	2.44%	5
	Neutropenia	6	7.32%	9
	Trombocitopenia	0	0.00%	0
Trastornos cardiacos		0	0.00%	0
	Disfunción ventricular izquierda	0	0.00%	0
Trastornos oculares		1	1.22%	1
	Diplopia	1	1.22%	1
Desórdenes gastrointestinales		14	17.07%	20
	Distensión abdominal	0	0.00%	0
	Dolor abdominal	2	2.44%	5
	Dolor abdominal superior	0	0.00%	0
	Ascitis	1	1.22%	1
	Estreñimiento	1	1.22%	1
	Diarrea	5	6.10%	5
	gastritis	2	2.44%	2
	Enfermedad de reflujo	2	2.44%	3

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E
	gastroesofágico			
	Ulceración de la boca	0	0.00%	0
	Náusea	2	2.44%	2
	Dolor de muelas	1	1.22%	1
	Vómito	0	0.00%	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		25	30.49%	29
	Astenia	6	7.32%	6
	Dolor en el pecho	3	3.66%	3
	escalofríos	1	1.22%	1
	Muerte	3	3.66%	3
	Edema facial	1	1.22%	1
	Fatiga	1	1.22%	1
	Inflamación mucosa	0	0.00%	0
	Edema periférico	2	2.44%	2
	Dolor	4	4.88%	4
	Pirexia	8	9.76%	8
	úlceras	0	0.00%	0
Trastornos hepatobiliares		1	1.22%	1
	Hepatitis	1	1.22%	1
Infecciones e infestaciones		12	14.63%	14

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Reliance		
		n	(%)	E
	Celulitis	0	0.00%	0
	Epiglotitis	1	1.22%	1
	Gastroenteritis	0	0.00%	0
	Herpes zoster	2	2.44%	2
	Absceso hepático	1	1.22%	1
Infecciones del tracto respiratorio inferior		n		
	Nasofaringitis	2	2.44%	2
	Neumonía	0	0.00%	0
	Choque séptico	0	0.00%	0
	Infección de las vías respiratorias superiores	2	2.44%	2
	Infección de las vías urinarias	3	3.66%	3
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		2	2.44%	2
	Fractura	1	1.22%	1
	Hemorragia subdural	1	1.22%	1
Investigaciones		3	3.66%	4
	Calcio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
Creatinina sanguínea aumentada		0	0.00%	0
	Aumento de glucosa en la sangre	1	1.22%	1
	Potasio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
	Aumento de la urea sanguínea	0	0.00%	0
	Se ha reducido el peso	1	1.22%	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		1	1.22%	1
	Disminución del apetito	0	0.00%	0
	Hipocalcemia	1	1.22%	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		17	20.73%	24
	Dolor de espalda	5	6.10%	5
	Espasmos musculares	4	4.88%	5
	Dolor torácico musculoesquelético	1	1.22%	1
	Dolor musculoesquelético	1	1.22%	1
	Mialgia	3	3.66%	3

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Reliance		
		n	(%)	E
	Dolor en el cuello	1	1.22%	1
	Dolor en las extremidades	7	8.54%	8
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	1	1.22%	1
	Progresión de la neoplasia maligna	1	1.22%	1
	Síndrome paraneoplásico	0	0.00%	0
	Trastornos del sistema nervioso	22	26.83%	41
	Sensación de ardor	1	1.22%	1
	Dolor de cabeza	1	1.22%	1
	Hipoestesia	6	7.32%	6
	Neuralgia	3	3.66%	3
	Neuropatía periférica	14	17.07%	25
	Neuralgia occipital	1	1.22%	1
	Parestesia	2	2.44%	2
	Neuropatía sensorial periférica	2	2.44%	2
	Desórdenes psiquiátricos	4	4.88%	5
	Ansiedad	2	2.44%	2
	insomnio	2	2.44%	3
	Trastornos renales y urinarios	0	0.00%	0
	hematuria	0	0.00%	0
	Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	2	2.44%	2
	Dolor en el seno	1	1.22%	1
	Inflamación de los senos	1	1.22%	1
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10	12.20%	12
	broncoespasmo	2	2.44%	2
	tos	5	6.10%	5
	Disnea	3	3.66%	3
	Tos productiva	1	1.22%	1
	Embolia pulmonar	1	1.22%	1
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9	10.98%	12
	Alopecia	8	9.76%	10
	Eczema	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Reliance		
		n	(%)	E
	Descoloración de la piel	1	1.22%	1
	Trastornos vasculares	3	3.66%	3
	Hipertensión	2	2.44%	2
	Tromboflebitis	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Reliance		
		n	(%)	E
N: Número de sujetos en la población; n: número de sujetos; E: número de eventos. Los porcentajes se calcularon usando el número de sujetos en la población de seguridad para cada tratamiento como denominador [% = n / N * 100]				

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorubicina])

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron Trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando Trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con Trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Paclitaxel

Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2018023209 con el fin de reconsiderar la decisión descrita en dicha resolución para el producto ZUMAB® con composición: "Cada vial contiene 150mg de trastuzumab y cada vial contiene 400mg de trastuzumab", por las razones descritas por el interesado.

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

3.2.4 REUMAB®

Expediente : 20187975
Radicado : 20201158023
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 40mg / 0.8mL
Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 20mg / 0.4mL

Forma farmacéutica:

Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Artritis reumatoidea

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metrotexato u otros agentes FARMEs.

Artritis temprana



Espondilitis anquilosante: Reumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con Espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis

Reumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placa moderada a severa que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriásica

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Enfermedad de Crohn

En pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, Adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6- mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acne inverso) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular.

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones: (Del Documento)

Adalimumab no podrá ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al adalimumab o a cualquiera de sus componentes.

Adalimumab también está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones severas (tales como sepsis o infecciones oportunistas) y falla cardíaca moderada a severa (NYHA clase III / IV)

Precauciones y advertencias:

Riesgo de infección por legionella y listeria•

Los bloqueadores TNF α pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su médico si está siendo tratado por una infección o si tienen infecciones que reaparecen.

Los pacientes deben leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF α .

Los pacientes deben comunicarse con su profesional de la salud si tienen preguntas o inquietudes acerca de los bloqueadores de TNF α .

Los pacientes tratados con bloqueadores de TNF α están en mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que pueden afectar múltiples órganos produciendo así una hospitalización o incluso la muerte.

El riesgo de infección con los patógenos bacterianos legionella y listeria se debe añadir a las advertencias para toda la clase de los bloqueadores del TNF.

Los riesgos y los beneficios de los bloqueadores TNF se deben considerar antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infección crónica o recurrente y en pacientes con condiciones subyacentes que puedan predisponer a la infección.

Pacientes mayores de 65 años de edad y los pacientes que toman inmunosupresores concomitantes pueden estar en mayor riesgo de infección.

Antes de iniciar los bloqueadores de TNF α y periódicamente durante el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados para la tuberculosis activa y prueba de la infección latente. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de las infecciones graves mientras está tomando bloqueadores TNF α .

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia empírica anti fúngica debe ser considerada en pacientes con riesgo de infecciones fúngicas invasivas que desarrollan una enfermedad sistémica grave.

Los profesionales sanitarios deben animar a los pacientes a leer la guía del medicamento que acompaña a su receta para un bloqueador de TNF.

Episodios Neurológicos: Los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Adalimumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre-existentes.

Reacciones adversas:

Aunque los bloqueadores de TNF son generalmente bien tolerados, la existencia de cualquier inconveniente para el uso

De estos agentes debe considerarse antes del comienzo de la terapia. La terapia Antagonista de TNF se asocia comúnmente con la inducción de autoanticuerpos, incluyendo anti-dsDNA

Anticuerpos; Sin embargo, el lupus inducido por TNF no es muy común. La afectación cutánea, Renal y cerebral puede ocurrir más frecuentemente que el lupus clásico inducido por fármacos.

Los efectos secundarios más comunes de estas terapias son las reacciones en el lugar de la inyección subcutánea (El eritema local y la hinchazón suelen desaparecer dentro de las 24 h, y pueden ser disminuido por los antihistamínicos), o reacciones de infusión con infliximab;

No es necesario detener el tratamiento y estos efectos secundarios no interfieren con la eficacia de los fármacos. Desarrollo de Anticuerpos antiquméricos fármaco - humanos (HACA, infliximab) o anticuerpos humanos anticuerpos antihumanos (HAHA, etanercept / adalimumab) es un problema para las terapias de TNF.

La incidencia de la producción de HACA a infliximab es aproximadamente del 10% y aparece asociada con menores concentraciones séricas de infliximab y una incidencia ligera a las reacciones de infusión.

La terapia concomitante con dosis bajas de MTX disminuyó la aparición de este anticuerpo. El menor desarrollo de anticuerpos HAHA se ha observado en respuesta al etanercept con una incidencia de aproximadamente el 5%. El tratamiento con anti-TNF- α puede utilizarse en pacientes con VIH sin enfermedad avanzada con enfermedad reumática asociada.

El uso de bloqueadores de TNF- α en pacientes con HBV o HCV se asoció con una transaminitis transitoria, pero parecía ser seguro en general.

En general, los efectos secundarios más comunes de Adalimumab son reacciones en el lugar de la inyección.



Adalimumab aumenta el riesgo de infecciones graves poco frecuentes. Existe un doble riesgo de Infecciones por el uso de adalimumab. No debe utilizarse durante los períodos de infección activa.

Su complicación infecciosa más notable es la reactivación de la tuberculosis. El screening de Tuberculosis debe estar de acuerdo con las normas del país y pueden o no incluir la prueba de proteína derivada o radiografía de tórax. Los hongos profundos y otras infecciones graves y atípicas pueden también ser promovidas por el adalimumab.

Se ha asociado con poca frecuencia a erupciones cutáneas.

Los efectos secundarios raros incluyen: empeoramiento o inicio de insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de tipo lupus,

La promoción del linfoma, las citopenias médicamente significativas y el empeoramiento de Esclerosis múltiple / enfermedad neurológica. Se ha informado de pancitopenia y transaminas con el uso de adalimumab, lo que sugiere que el monitoreo de pruebas de laboratorio en sangre, el recuento de la función hepática, al menos intermitentemente es útil. En pacientes con cualquiera de los anteriores problemas, su uso debe ser cuidadosamente considerado.

Interacciones:

Abatacept, tocilizumab: Puede producirse un aumento de la tasa de infección. La terapia concomitante no es recomendada Si ocurre la coadministración, vigilar de cerca los signos de infección.

Anakinra: No utilizar en combinación; Mayor riesgo de infecciones graves y neutropenia. Vacunas vivas: No administrar simultáneamente.

Metotrexato: Reduce el aclaramiento aparente de (adalimumab); Sin embargo, el ajuste en la dosis de cualquiera de los fármacos no parecen necesarios.

Rituximab: Se ha observado una tasa más alta de infección grave en pacientes con AR tratados con Rituximab y recibir posteriormente un bloqueador de TNF (por ejemplo, adalimumab).

Hay insuficiente información para proporcionar recomendaciones para el uso concurrente de Adalimumab y otros productos biológicos.

Vía de administración:

Reumab (adalimumab) se administra por inyección subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica

Para adultos, 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos u otras modificaciones de la enfermedad.

Pueden administrarse concomitantemente. Se utiliza para la artritis reumatoide de moderada a grave, en monoterapia o en combinación con metotrexato en artritis psoriásica (PSA) y espondilitis anquilosante (AS).

En el tratamiento de la artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman metotrexato concomitante pueden derivar beneficios adicionales de aumentar la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana.



Dosis pediátrica habitual para la artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada en pacientes de 2 años de edad y mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso como se muestra a continuación. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, AINEs y / o analgésicos pueden continuar durante el tratamiento con Reumab (adalimumab).

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) de menos de 2 años de edad o en pacientes con un peso inferior a 10 kg.

Dosis habitual de adultos para la enfermedad de Crohn

- Dosis inicial: 160 mg por vía subcutánea el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15).
- Dosis de mantenimiento: dos semanas después (día 29) - Comenzar una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Aminosalicilatos y / o corticosteroides pueden continuar durante el tratamiento. Azatioprina, 6- Mercaptopurina (6-MP) o MTX durante el tratamiento si es necesario. No se ha establecido tratamiento más allá de un año en la enfermedad de Crohn.

Dosis pediátrica habitual para la enfermedad de Crohn (6 años de edad y mayores)

El régimen de dosis recomendada para pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores con enfermedad de Crohn (CD) se basa en el peso corporal como se muestra a continuación:

- Dosis inicial: 160 mg por vía subcutánea el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después (día 15)
- Dosis de mantenimiento: Dos semanas después (Día 29): Comience una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas.

Aminosalicilatos y / o corticosteroides pueden continuar durante el tratamiento. La azatioprina, la 6-mercaptopurina (6-MP) o el MTX pueden continuar durante el tratamiento si es necesario. El tratamiento en la colitis ulcerosa sólo debe continuar en pacientes con evidencia de remisión clínica de ocho semanas (Día 57) de la terapia.

Psoriasis de placa

La dosis recomendada para pacientes adultos con psoriasis en placas es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados una vez cada semana, comenzando una semana después de la dosis inicial. El uso de Adalimumab en la psoriasis de placa crónica moderada a severa más allá de un año no se ha evaluado.

Consideraciones generales para la administración

AdaliRel (adalimumab) está diseñado para su uso bajo la guía y supervisión de un médico. Un paciente puede autoinyectarse AdaliRel (adalimumab) si un médico determina que es apropiado, y con seguimiento médico, según sea necesario, después de un entrenamiento adecuado en pacientes subcutáneos.

Técnica de inyección.

La solución en la jeringa precargada debe ser cuidadosamente inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración subcutánea. Si se encuentran partículas y decoloraciones el producto no debe utilizarse.



AdaliRel (adalimumab) no contiene conservantes; Por lo tanto, las porciones no utilizadas del medicamento restante de la jeringa deben ser desechadas. La cubierta de la aguja de la jeringa contiene caucho seco (látex), que no debe ser manipulado por personas sensibles a esta sustancia.

Los pacientes que usen la jeringa precargada deben recibir instrucciones para inyectar la cantidad completa en la jeringa (0,8 ml), que proporciona 40 mg de AdaliRel (adalimumab), de acuerdo con las instrucciones proporcionadas.

Se debe instruir a los pacientes (15 kg a <30 kg) que usan la jeringa pre-llenada pediátrica o sus cuidadores para que inyecten la cantidad completa en la jeringa (0,4 ml), que proporciona 20 mg de AdaliRel (adalimumab), según la Indicaciones proporcionadas. Los sitios de inyección deben ser rotados y las inyecciones nunca deben administrarse en áreas donde la piel esté blanda, magullada, roja o dura.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201158023
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20201158023

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 LASIX® 40 mg TABLETAS

Expediente : 27407
Radicado : 20191079984 / 20201155722 / 20201155982
Fecha : 03/09/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 40mg de Furosemida

Forma farmacéutica:

Tableta

Indicaciones:

Diurético, Antihipertensivo

Contraindicaciones:

Insuficiencia renal o hepática, embarazo y lactancia, hipocalcemia e hiponatremia, hipertrofia prostática. Adminístrese con precaución en pacientes con diabetes mellitus.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020007030 emitido mediante Acta No. 12 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Información para prescribir LASIX-FUROSEMIDA CCDS V12 LRC 23 Junio 2017. Revisión Abril de 2019

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Auto No. 2020007030, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Información para prescribir LASIX-FUROSEMIDA CCDS V12 LRC 23 junio 2017. Revisión abril de 2019 para el producto de la referencia.

3.4.1.2 LYNPARZA® 150 mg

Expediente : 20124752
Radicado : 20201155434
Fecha : 03/09/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq Grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.



Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embrifetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embrifetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a Pacientes Clave 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201155434
- Información para prescribir Clave 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201155434

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.
- Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza esa indicado como monoterapia para:

El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA:

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).



Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2095 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a	Frecuentes	-
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	-
	Dermatitis ^a	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a- Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio dobleciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado No. 20201203759 del 03/11/2020.



3.4.1.3 LYNPARZA® 100 mg

Expediente : 20142204
Radicado : 20201155436
Fecha : 03/09/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

- Indicado como monoterapia de mantenimiento para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.
- indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq Grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento. Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza. No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto a Pacientes Clave 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201155436
- Información para prescribir Clave 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201155436

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- El tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.
- Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza esa indicado como monoterapia para:

El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA:

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.



La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo:

Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes



Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis. Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de 2095 pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos a la dosis recomendada.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (\geq 1/10); frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10); infrecuentes (\geq 1/1,000 a $<$ 1/100); raras (\geq 1/10,000 to $<$ 1/1000); y muy raras ($<$ 1/10,000) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Rash ^a	Frecuentes	-
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	-
	Dermatitis ^a	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
	Dolor abdominal alto	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Infrecuentes
	Elevación del volumen corpúscular medio	Infrecuentes	-

a- Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido; Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, recuento de granulocitos disminuido, granulocitopenia, neutropenia idiopática, neutropenia, infección neutropénica, sepsis neutropénica y recuento neutrofílico reducido; Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido, producción de plaquetas disminuida, plaquetocrito disminuido y trombocitopenia; Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido; Linfopenia incluye PTs de

Acta No. 21 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuento de linfocitos B disminuido, recuento de linfocitos disminuido, linfopenia y recuento de linfocitos T disminuido; Tos incluye PTs de tos y tos productiva; Rash incluye PTs de rash exfoliativo, eritema generalizado, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular, rash pruriginoso; Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa; Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica y dermatitis exfoliativa. Disnea incluye PTs de disnea y disnea asociada al ejercicio; Estomatitis incluye PTs de úlcera aftosa, ulceración bucal y estomatitis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina. En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio dobleciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado No. 20201208010 del 09/11/2020.

3.4.1.4. CAPRIMIDA SOYA CITRATO DE CALCIO + VITAMINA D3 + ISOFLAVONAS DE SOYA -TABLETA CUBIERTA

Expediente : 19989158
Radicado : 20201156936
Fecha : 04/09/2020

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene:

1500mg de Calcio Citrato Tetrahidratado equivalente a 315 mg de Calcio; 300UI de Vitamina D3; 62.5mg de Isoflavona de soya 40% equivalente a 25 mg de Isoflavona de soya

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Suplemento de las deficiencias de calcio y vitamina D, prevención y tratamiento de la osteoporosis, menopausia y postmenopausia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipercalcemia, hipercalcemia. Adminístrese con precaución en pacientes con litiasis o insuficiencia renal. Evítese la administración concomitante con digitálicos.

Su administración por tiempo prolongado puede producir hipercalcemia o hipercalcemia. No se debe administrar con diuréticos tiazídicos.

Resolución 2002013189 del 28/06/2002

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

- Modificación de indicaciones

Nuevas indicaciones:

Suplemento de las deficiencias de calcio y vitamina D, prevención y tratamiento de la osteoporosis, menopausia y postmenopausia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que lo presentado es insuficiente para sustentar la indicación, ya que no allega ensayos clínicos con la asociación propuesta y ratifica el concepto emitido en el Acta No. 37 de 2001 SEMPB, numeral 3.2.7 y Acta No. 17 de 2017 SEMPB, numerales 3.12.1 a 3.12.4, y por lo tanto la Sala reitera la necesidad de justificar la indicación a la luz del estado del arte.

3.4.1.5 ZITROMAX 500 mg ZITROMAX POLVO PARA SUSPENSION ORAL

Expediente : 51565 / 41460
Radicado : 20201147643 / 20201147651
Fecha : 24/08/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 500mg de Azitromicina
Cada 100ml de suspensión reconstituida contiene 4g de Azitromicina

Forma farmacéutica:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tableta
Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

Para el expediente 51565:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones de tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causada por clamidia, afecciones de la piel y tejidos blandos.

Para el expediente 41460:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a la azitromicina. Incluyendo entre otras infecciones odonto- estomatológicas por gérmenes sensibles a la azitromicina, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior producidas por los gérmenes sensibles a la azitromicina. Para uso en infecciones pediátricas causadas por gérmenes sensibles, para infecciones de piel causadas por gérmenes sensibles, y para infección genital por clamidia. Tratamiento profiláctico de infecciones por *Mycobacterium avium* intracelulares complex (M.A.C.) En pacientes con SIDA.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida a azitromicina, eritromicina, a cualquier antibiótico macrólido o cetólido o a cualquiera de los excipientes. Daño hepático, embarazo y lactancia. Prolongación del intervalo QT y riesgo de arritmias potencialmente fatales.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para Prescribir IPP basada en CDSv16.0 _26Mar18+17.0 _ 02May2018_v2 allegada mediante Rad. 20201147643
- Resúmenes de contraindicaciones y advertencias basada en basada en CDSv16.0 _ 26Mar18+17.0 _ 02May2018_v2

Nuevas indicaciones:

Polvo para suspensión oral:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a azitromicina. Incluyendo entre otras: infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a azitromicina, infecciones del tracto respiratorio superior e inferior producidas por gérmenes sensibles a azitromicina. Uso en infecciones pediátricas causadas por gérmenes sensibles, infecciones de piel causadas por gérmenes sensibles, infección genital por clamidia e infecciones genitales no complicadas debido a *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente. Tratamiento profiláctico de infecciones por el complejo intracelular *Mycobacterium avium* (M.A.C) en pacientes con SIDA.

Tabletas de 500mg:

Infecciones ocasionadas por gérmenes sensibles a azitromicina. Incluyendo entre otras: infecciones odontoestomatológicas por gérmenes sensibles a azitromicina, infecciones de tracto respiratorio, incluyendo bronquitis y neumonía, otitis media, sinusitis, faringitis, amigdalitis, en infecciones pediátricas y de transmisión sexual causada por clamidia e



infecciones genitales no complicadas debido a *Neisseria gonorrhoeae* no multirresistente, afecciones de la piel y tejidos blandos.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración.

Azitromicina oral se debe administrar en una sola dosis diaria. A continuación, se indica el periodo de dosificación con respecto a la infección.

Azitromicina en tabletas y polvo para suspensión oral se puede tomar con o sin alimento.

- En adultos:

Para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual causadas por *Chlamydia trachomatis*, y *Haemophilus ducreyi* la dosis es de 1000 mg en dosis única oral. Para *Neisseria gonorrhoeae* susceptible la dosis recomendada es de 1000 mg o 2000 mg de azitromicina en combinación con 250 mg o 500 mg de ceftriaxona según los lineamientos clínicos locales.

Para pacientes que son alérgicos a la penicilina y/o a las cefalosporinas, los prescriptores deben consultar los lineamientos clínicos locales.

Para la profilaxis contra las infecciones MAC en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la dosis es de 1200 mg una vez a la semana.

Para el tratamiento de infección por MAC diseminada en pacientes con infección avanzada por VIH, la dosis recomendada es de 600 mg una vez al día. La azitromicina se debe administrar en combinación con otros agentes antimicobacterianos que han demostrado actividad *in vitro* contra el MAC, como el etambutol en la dosis aprobada.

Para todas las demás indicaciones en las cuales se administra la presentación oral, la dosificación total de 1500 mg se debe dar en 500 mg al día durante 3 días. Como alternativa, se puede dar la misma dosis total en el curso de 5 días dando 500 mg en el día 1, seguida de 250 mg al día en los días 2 a 5.

- En niños:

La dosis máxima total recomendada para cualquier tratamiento es de 1500 mg.

En general, la dosis total en niños es de 30 mg/kg. El tratamiento para la faringitis estreptocócica en niños debe dosificarse en un régimen diferente (véase más adelante).

La dosis total de 30 mg/kg se debe dar en una sola dosis diaria de 10 mg/kg al día durante 3 días, o darla en 5 días con una dosis única diaria de 10 mg/kg en el día 1, seguida de 5 mg/kg en los días 2-5.

Como alternativa a la anterior dosificación, el tratamiento en niños que presentan otitis media aguda se puede dar en una sola dosis de 30 mg/kg.

En la faringitis estreptocócica en los niños se ha demostrado que la azitromicina dada en una sola dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg durante 3 días es eficaz; con todo, no se debe sobrepasar la dosis de 500 mg. En estudios clínicos en los cuales se han comparado estos dos regímenes de dosificación se observó similar eficacia clínica pero se hizo evidente una mayor erradicación bacteriológica con la dosis de 20 mg/kg al día. No obstante, la penicilina es el fármaco de elección para el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus pyogenes*, incluida la profilaxis de la fiebre reumática.



En niños que pesan menos de 15 kg, azitromicina en suspensión se debe medir lo más exactamente posible. En los niños que pesan más de 15 kg, la suspensión de azitromicina se debe administrar ciñéndose a la guía que aparece a continuación:

Azitromicina Suspensión, 30 mg/kg. dosis total de tratamiento			
Peso (kg.)	Régimen de 3 días	Régimen de 5 días	Tamaño de frasco (mg)
< 15	10 mg/kg una vez al día en los días 1-3.	10 mg/kg en el día 1, seguido de 5 mg/kg en los días 2-5.	600
15-25	200 mg (5 mL) una vez al día en los días 1-3.	200 mg (5 mL) en el día 1, seguido de 100 mg (2,5 mL) una vez al día en los días 2-5.	600
26-35	300 mg (7,5 mL) una vez al día en los días 1-3.	300 mg (7,5 mL) en el día 1, seguido de 150 mg (3,75 mL) una vez al día en los días 2-5.	900
36-45	400 mg (10 mL) una vez al día en los días 1-3.	400 mg (10 mL) en el día 1, seguido de 200 mg (5 mL) una vez al día en los días 2-5.	1200
> 45	Igual dosis que para el adulto.	Igual dosis que para el adulto.	1500

Las tabletas de azitromicina sólo se deben administrar a los niños que pesen más de 45 kg. No se han establecido la seguridad y la eficacia para la prevención o el tratamiento de la MAC en los niños. Con base en los datos de farmacocinética en los niños, una dosis de 20 mg/kg sería similar a la del adulto de 1200 mg pero con una C_{máx} más alta.

Poblaciones especiales:

En ancianos:

En los adultos mayores se usa la misma dosificación que en los pacientes adultos. Los pacientes adultos mayores pueden ser más susceptibles a desarrollar arritmias torsades de pointes que los pacientes más jóvenes.

En pacientes con deterioro de la función renal:

No es necesario hacer ajustes de la dosis en pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función renal (TFG 10-80 mL/min.). Se debe tener cuidado al administrar azitromicina a los pacientes que tienen deterioro grave de la función renal (GFR < 10 mL/min.)

En pacientes que tienen deterioro de la función hepática:

En pacientes que tienen deterioro leve a moderado de la función hepática se pueden usar las mismas dosis que en los pacientes con función hepática normal.



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 necesidad de adicionar en la posología ceftriaxona al tratamiento de la azitromicina cuando se emplea en infección por *Neisseria gonorrhoeae* no complicada y no multirresistente. Se le recuerda al interesado que la azitromicina se considera un tratamiento de segunda línea, en pacientes con gonorrea no complicada que cursen con hipersensibilidad a las penicilinas y cefalosporinas.

En cuanto a la información para prescribir, debe retirar el siguiente texto de la sección de precauciones y advertencias: “puesto que el hígado es la principal vía de eliminación de azitromicina, el uso debe ser realizado con precaución en pacientes que tienen enfermedad hepática importante”, por cuanto esto contraviene lo mencionado en contraindicaciones para su uso en daño hepático.

3.4.1.6 P-NATAL

Expediente : 20098323
Radicado : 20201157353
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Healthy America Colombia S.A.S

Composición:

Cada cápsula contiene:

Vitamina A Palmitato (1700000 UI/g) 1,5671mg, equivalentes a 2664 UI de Vitamina A
Vitamina D3 (1000000 UI/g) 0,4 mg, equivalentes a 400 UI de Vitamina D
DI- Alfa Tocoferil Acetato 10 mg, equivalentes a 10UI de Vitamina E
Ascorbato de Sodio 78,7333 mg, equivalentes a 70 mg de Ácido Ascórbico
3,0 mg de Tiamina Mononitrato (Vitamina B1)
3,4 mg de Riboflavina (Vitamina B2)
17,0 mg de Nicotinamida
4,0 mg de Piridoxina Clorhidrato (Vitamina B6)
0,600 mg de Ácido Fólico
Vitamina B12 1:1000 2,2 mg, equivalentes a 2,2 mcg de Vitamina B12
Fumarato Ferroso 91,268 mg, equivalentes a 30 mg de Hierro
Carbonato de calcio pesado (40% de ca) 312,5 mg, equivalentes a 125 mg de Calcio
Óxido de Zinc (80,35% de Zinc) 18,671 mg, equivalentes a 15 mg de Zinc
Ácido Decosahecanoico al 50% 350 mg, equivalentes a 150 mg de DHA

Forma farmacéutica:

Capsula blanda de gelatina con cubierta entérica

Indicaciones: (Del Registro)

Complemento multivitamínico prenatal.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: El exceso de retinol causa alteraciones de las membranas biológicas cuando la cantidad que se ingiere excede la capacidad de unión a la proteína de unión del retinol (RBP), produciendo dolor, fragilidad ósea, piel seca, alopatía, anorexia e irritabilidad. La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos. El DHA no ha mostrado efectos adversos en los ensayos clínicos.

Advertencias y precauciones: Conocida hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Nuevas indicaciones:

Prevención de carencias causadas por déficit nutricional debidas a necesidades incrementadas o a un aporte reducido en el embarazo según criterio médico.

Nueva dosificación: Tomar una cápsula al día. Adultos

Nueva vía de administración: Oral

Nuevas contraindicaciones:

Hipervitaminosis.
Hipersensibilidad a los componentes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Mantenerse fuera del alcance de los niños.

Hipersensibilidad a los componentes o derivados de productos marinos. Suspendir en caso de cualquier sospecha de reacción alérgica o reacción alérgica franca. No exceder la dosis prescrita.

Nuevas reacciones adversas:

Hipersensibilidad a los componentes. El exceso de retinol causa alteraciones de las membranas biológicas cuando la cantidad que se ingiere excede la capacidad de unión a la proteína de unión del retinol (RBP), produciendo dolor, fragilidad ósea, piel seca, alopatía, anorexia e irritabilidad. La hipervitaminosis D puede causar calcificación excesiva de los huesos y tejidos blandos. El DHA no ha mostrado efectos adversos en los ensayos clínicos.

Nuevas interacciones:

No se conocen.

Nueva condición de venta: Venta con fórmula facultativa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que no se encuentran elementos que justifiquen la preparación en el uso solicitado. El interesado no allega estudios con productos que contengan la misma composición en la indicación solicitada y adicionalmente no responde a las inquietudes de la Sala en cuanto al uso del medicamento para corregir o prevenir una patología específica. La composición del producto contraviene las recomendaciones actuales en relación con la administración de vitaminas y minerales durante el embarazo, como incluso se puede observar en algunas de las publicaciones allegadas por el interesado. La Sala considera que este producto no debe ser clasificado como medicamento por no cumplir con el criterio de ser útil para una condición de salud específica.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.7 SLINDA

Expediente : 20167766
Radicado : 20201157913
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Exeltis S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Drospirenona

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Anticonceptivo hormonal oral alternativo en mujeres con androgenismo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la drospirenona
- Insuficiencia renal y/o insuficiencia adrenal
- Insuficiencia hepática, neoplasia hepática
- Cáncer de seno diagnosticado dentro de los últimos cinco años, historia de cáncer de seno sin manifestaciones clínicas dentro de los últimos cinco años
- Lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos antifosfolípidos positivos o desconocidos
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Embarazo.

Precauciones y advertencias:

Incremento del 1.5 a 3 veces el riesgo de trombosis en comparación con otros progestágenos

-Función tiroidea: en paciente con trastornos tiroideos se ha visto que la administración concomitante de drospirenona puede causar disminución en la globulina fijadora de tiroxina, lo que se traduce en menores niveles de tiroxina en sangre, por lo cual es necesario el seguimiento y ajuste de las dosis del manejo de la enfermedad de base en tal caso.

-Intolerancia a la glucosa: las alteraciones en la glicemia se han visto principalmente ligadas al uso de estrógenos, no obstante, los progestágenos pueden llegar a aumentar la secreción de insulina y producir resistencia a la misma en diversos grados. Las pacientes con diabetes mellitus deberán ser estrictamente monitorizadas y, en caso de ser necesario, se deberán realizar ajustes a las dosis de los medicamentos prescritos para esta enfermedad.

-Depresión: una excesiva actividad progestagénica de esta molécula se ha visto asociada a un aumento en la incidencia y prevalencia de depresión. Pacientes con historia de depresión deberán ser monitoreadas de cerca y el anticonceptivo deberá discontinuarse en caso de presentarse un evento durante el consumo de este.

-Neoplasia hepática: abstenerse de formular anticonceptivos en general en pacientes que cursen con este padecimiento.

-Suspender su administración en caso de embarazo.

-Administrar con precaución en pacientes que cursen con hiperkalemia o consuman medicamentos que incrementen sus niveles.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 05 de abril de 2020 allegado mediante radicado No. 20201157913

Nuevas indicaciones:

Anticonceptivo oral

Nueva dosificación:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Cada blíster de Slinda contiene 24 tabletas activas de color blanco y 4 tabletas de placebo verdes. Los dos diferentes tipos de tabletas coloreadas están colocados en orden.

Tome una tableta de Slinda cada día con un poco de agua si fuera necesario. Puede tomar las tabletas con o sin comida. Debe tomar las tabletas todos los días aproximadamente a la misma hora, siendo el intervalo entre dos tabletas siempre de 24 horas.

No se confunda de tableta: debido a la diferente composición de las tabletas, es necesario que empiece con la primera tableta blanca situado en la esquina superior izquierda y después tome una tableta cada día. Para mantener el orden, siga la dirección de las flechas y la secuencia de números del blíster.

La primera tableta del tratamiento se debe tomar el primer día del sangrado menstrual. Posteriormente, tome el resto de las tabletas de manera continua. Tome una tableta activa blanca durante los primeros 24 días y después, una tableta de placebo verde durante los últimos 4 días. A continuación, debe comenzar un nuevo envase inmediatamente sin dejar ningún día de descanso en la toma de tabletas, por lo que no habrá espacio entre dos envases.

Es posible que pueda tener algunos sangrados durante la toma de Slinda, o puede que no tenga sangrado, pero debe continuar tomando las tabletas sin interrupción.

Si usa Slinda de esta manera, estará también protegida contra el embarazo durante los 4 días de toma de las tabletas de placebo.

Preparación del blíster

Para ayudarle en la toma diaria del anticonceptivo, cada envase incluye siete tiras adhesivas que llevan impresos los días de la semana. Escoja la pegatina que empiece por el día de la semana en el que ha comenzado a tomar las tabletas (por ejemplo, si empieza en jueves, pegue la que indica "JUE") y colóquela en la parte superior izquierda del blíster, en la posición "Inicio". De esta manera, hay un día de la semana indicado por encima de cada tableta y usted puede comprobar visualmente si ha tomado una tableta determinada. Las flechas muestran el orden en el que se deben tomar las tabletas.

¿Cuándo puede empezar con el primer envase de Slinda?

- Si usted no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Comience a tomar Slinda el primer día de su periodo. Al hacerlo así, estará protegida de inmediato frente al embarazo y no necesitará usar medidas anticonceptivas adicionales como un preservativo.

- Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado, anillo vaginal o parche transdérmico.

Debe comenzar a tomar Slinda al día siguiente de la última tableta activa (la última tableta que contiene la sustancia activa) de su anticonceptivo hormonal anterior o el mismo día de la extracción del anillo vaginal o del parche transdérmico (es decir, sin realizar el periodo de descanso sin tableta, sin anillo o sin parche). Si usted sigue estas instrucciones, no serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales. También puede comenzar Slinda al día siguiente de la semana de descanso sin tabletas, anillo vaginal, parche o periodo de placebo, de su anticonceptivo anterior. En este caso, asegúrese de usar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los 7 días posteriores a la toma de Slinda.

- Cambio desde otra píldora con sólo progestágeno (POP)

Puede cambiar desde la píldora con sólo progestágeno cualquier día y comenzar a tomar Slinda al día siguiente. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Cambio desde una inyección con sólo progestágeno o un implante o un dispositivo intrauterino de liberación de progestágenos (SLI).

Deberá comenzar con Slinda el día que corresponda la siguiente inyección o el día que el implante o SLI es extraído. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto.

Puede comenzar con Slinda cualquier día entre el día 21 y el día 28 después de tener al bebé. Si usted comienza más tarde del día 28 pero antes de que la menstruación le haya vuelto, debe asegurarse de que no está embarazada y deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera como un preservativo hasta que haya completado la toma de los primeros 7 tabletas.

- Después de un aborto.

Siga las recomendaciones de su médico.

Consulte a su médico si no está segura de cuando comenzar.

Si toma más Slinda del que debe

No se han descrito efectos nocivos graves por tomar demasiadas tabletas de Slinda de una vez. Los síntomas que pueden presentar son náuseas, vómitos y ligero sangrado vaginal.

Sin embargo, en caso de sobredosis, consulte a su médico porque se deberá realizar un análisis de sangre.

En casos de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Slinda

Debe tomar las tabletas todos los días sobre la misma hora de forma que el intervalo entre dos tabletas sea siempre de 24 horas. Si olvida tomar una tableta, tome dicha tableta tan pronto como lo recuerde y tome la siguiente tableta a su hora habitual, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la vez, y use un método anticonceptivo adicional durante los 7 días posteriores. Cuantas más tabletas consecutivas olvide, mayor será el riesgo de que la eficacia anticonceptiva se vea reducida.



Si usted ha olvidado tomar una tableta durante la primera semana del ciclo, y ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior al olvido, debe saber que existe riesgo de embarazo. En este caso, contacte con su médico.

Olvido de una tableta entre los días 8 y 14 (segunda fila):

Tome la tableta olvidada tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique que tenga que tomar dos tabletas a la vez. Siga tomando las tabletas a la hora habitual. La protección frente al embarazo no disminuye y usted no necesita tomar precauciones adicionales.

Si olvidó tomar una tableta entre los días 15-24 (tercera o cuarta fila), tome la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la vez. Continúe tomando las tabletas activas de color blanco a su hora habitual. En vez de tomar las tabletas de placebo de color verde de esta tira, retírelos y comience la siguiente fila (el día de inicio será diferente). Saltándose el intervalo de placebo, la protección anticonceptiva se mantiene.

Las últimas 4 tabletas de color verde de la 4ª fila son las tabletas de placebo. Si olvida tomar alguna de estas tabletas, la fiabilidad de Slinda no se verá afectada. Deseche las tabletas de placebo olvidados.

¿Qué hacer en caso de vómitos o diarrea intensa?

Si usted tiene vómitos o diarrea intensa, existe el riesgo de que el principio activo de la píldora no sea absorbido totalmente por el organismo. La situación es similar a cuando se olvida una tableta. En estos casos, será necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. Consulte con su médico.

Si tiene vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma de una tableta activa de color blanco de Slinda, debe tomar una tableta de color blanco de otro envase lo antes posible. Si es posible, tómelo antes de que transcurran 12 horas desde la hora habitual de la toma su anticonceptivo. No serán necesarias precauciones anticonceptivas adicionales. Si no es posible o han transcurrido más de 12 horas, siga los consejos del apartado “Si olvida tomar Slinda”.

Si interrumpe el tratamiento con Slinda

Puede dejar de tomar Slinda en el momento que lo desee. A partir del día que deje de tomarlo ya no estará protegida frente al embarazo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Nuevas contraindicaciones:

Los anticonceptivos con solo progestágeno (POPs) como Slinda no deben usarse en presencia de ninguna de las condiciones expuestas abajo. Si cualquiera de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Presencia o antecedentes de trastornos hepáticos graves mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas influenciadas por los esteroides sexuales.
- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Embarazo

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Si alguna de las circunstancias o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, los beneficios de Slinda deben valorarse frente a los posibles riesgos para cada mujer de forma individual y comentarlo con la mujer antes de que decida empezar a tomar Slinda. Si se agrava, agudiza o aparece por primera vez alguna de estas condiciones, la mujer deberá contactar con su médico. El médico deberá decidir si el tratamiento con Slinda debe ser interrumpido.

Hiperpotasemia

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En muchos casos, no se esperan subidas de los niveles de potasio. Sin embargo, se recomienda controlar los niveles de potasio en sangre durante el primer ciclo de tratamiento en mujeres con insuficiencia renal y un nivel sérico de potasio en el rango superior de referencia previo al tratamiento, y durante el tratamiento concomitante con medicamentos ahorradores de potasio

Trastornos vasculares

La evidencia de asociación entre medicamentos con solo progestágeno y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral a partir de estudios epidemiológicos es poco concluyente. Sin embargo, el riesgo de que ocurran eventos cardiovasculares o cerebrales se relaciona con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaco. En mujeres con hipertensión, el riesgo de derrame cerebral se ve un aumentado ligeramente con el uso de medicamentos con solo progestágeno.

Aunque no sea estadísticamente relevante, algunos estudios indican que puede haber un leve aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado al uso de preparaciones con solo progestágeno. Generalmente los factores de riesgos conocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes familiares o personales positivos (TEV en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente en caso de que aparezcan o haya sospecha de síntomas de un evento trombótico arterial o venoso y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a una cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo

El tratamiento con Slinda conlleva la disminución de los niveles séricos de estradiol al valor correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución de los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante en la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es de especial consideración durante la adolescencia y la madurez temprana, periodo crítico para el crecimiento de los huesos. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá el nivel máximo de masa ósea y aumentará por tanto el riesgo de fractura en el futuro.

Cáncer de mama

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que hay un pequeño aumento de riesgo relativo (RR=1,24) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que están actualmente tomando anticonceptivos orales (ACO), sobre todo si se trata de preparaciones de estrógenos-progestágenos. El exceso de riesgo desaparece de forma gradual durante los 10 años posteriores al cese del uso de ACO combinados. Debido a que el cáncer de mama es poco habitual en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de cánceres de mama diagnosticados en usuarias que toman ACO combinados es pequeño en relación

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



al riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no muestran evidencias de causalidad. La tendencia del aumento de riesgo observada puede ser debida a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias con ACO, al efecto biológico de los ACOs o una combinación de ambos. El cáncer de mama diagnosticado en pacientes con ACO suele estar menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en aquellas que nunca han usado ACOs.

El riesgo de ser diagnosticada de cáncer de mama en pacientes que toman preparaciones con solo progestágeno es probablemente de la misma magnitud que el asociado a las que toman ACO combinados. Sin embargo, para las preparaciones con solo progestágeno, la evidencia disponible se basa en una población de pacientes mucho menor y por tanto es menos concluyente que para las pacientes con ACOs.

Otros tumores

Raramente se han detectado tumores hepáticos benignos en pacientes con anticonceptivos hormonales combinados, y aun es más rara la detección de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales con riesgo para la vida. Cuando aparecen dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o señales de hemorragia intraabdominal debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Embarazo ectópico

La protección contra los embarazos ectópicos con tratamientos tradicionales exclusivamente con solo progestágenos no es tan buena como con los anticonceptivos orales combinados, lo que se ha relacionado con la frecuencia de ovulación durante el uso de píldoras con solo progestágeno. A pesar de que Slinda inhibe la ovulación, el embarazo ectópico debe considerarse en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática

Suspenda Slinda si aparece ictericia. Las hormonas esteroideas se metabolizarán pobremente en pacientes con la función hepática dañada. Se debe interrumpir Slinda ante alteraciones agudas o crónicas en la función hepática hasta que los marcadores hepáticos vuelvan a su estado normal y se descarte la causalidad con Slinda.

Diabetes

A pesar de que los progestágenos pueden tener efecto en la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia para alterar el régimen terapéutico normal en diabéticas que toman píldoras con solo progestágeno como Slinda. Sin embargo, las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de tratamiento. Debe prestarse especial atención a aquellas pacientes diabéticas con intervención vascular.

Otras condiciones

Si durante el uso de Slinda se desarrolla hipertensión, o si una subida significativa de la presión sanguínea no responde al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción de Slinda.

Como en el caso de otros anticonceptivos hormonales, puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con historial de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol y a la radiación ultravioleta mientras tomen Slinda.

El estado depresivo es un efecto indeseado bien conocido durante el uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido para el



suicidio. Se aconsejará a las mujeres que contacten con su médico en casos de cambios de humor o síntomas depresivos, que aparezcan en las primeras etapas del tratamiento.

Las siguientes circunstancias han sido notificadas tanto durante el periodo de embarazo como durante el tratamiento con esteroides sexuales, aunque no se ha establecido asociación con el tratamiento con progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritematoso; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; otosclerosis relacionada con la pérdida de audición; angioedema (hereditario).

Cada comprimido activo blanco contiene 17,50 mg de lactosa anhidra y cada comprimido de placebo verde contiene 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica

Antes de iniciar o retomar el tratamiento con Slinda debe hacerse una historia médica completa (incluyendo los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Debe medirse la presión sanguínea y realizar un examen físico guiándose por las contraindicaciones y advertencias. Además, se debe indicar a la mujer que lea detenidamente el prospecto y que siga las indicaciones dadas.

La frecuencia y naturaleza de los controles deben basarse en guías establecidas y adaptadas a cada mujer de forma individual.

Se ha de informar a la mujer de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni de otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón normal del sangrado menstrual Se puede producir la interrupción del patrón de sangrado menstrual durante el uso de anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación, incluido Slinda.

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, debe considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas continúan, deben descartarse causas orgánicas. El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si se han tomado o no los comprimidos de acuerdo a las instrucciones y debe incluir un test de embarazo. El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Reducción de la eficacia

La eficacia de la píldora con solo progestágeno puede disminuir por ejemplo en el caso de olvidar la toma de un comprimido, de alteraciones gastrointestinales o en caso de medicación concomitante.

Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como en los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles séricos de proteínas (transportadoras), como p.ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.

Nuevas reacciones adversas:

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

Los efectos adversos graves asociados al uso de Slinda se describen en el párrafo “Cáncer de mama” y “Trombosis” en la sección 2 ‘Qué necesita saber antes de empezar a tomar Slinda’.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lea esta sección para más información y consulte a su médico si lo considera necesario.

Puede producirse sangrado vaginal de forma irregular durante el uso de Slinda, que puede ser un ligero manchado que no requiera compresa o un sangrado más intenso, bastante parecido a una menstruación escasa y requiere usar protección sanitaria. También puede ocurrir que nunca tenga sangrado. Los sangrados irregulares no son signos de que la protección anticonceptiva de Slinda haya disminuido. En general, no es necesario que haga nada; simplemente continúe tomando Slinda. Sin embargo, si el sangrado es intenso o prolongado, debe consultar a su médico.

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, deberá considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si no tiene sangrado vaginal durante el tratamiento, deberá realizarse un test de embarazo en caso de no haber tomado las tabletas tal y como se indica en la sección 3 “Cómo tomar Slinda”.

Se han asociado los siguientes efectos adversos con el uso de Slinda:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Náuseas, dolor abdominal.
- Cambios en el deseo sexual, cambios en el humor
- Acné
- Molestias en las mamas, menstruaciones dolorosas, sangrado y menstruaciones irregulares.
- Aumento de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Anemia (disminución en el número de glóbulos rojos), fatiga (cansancio), retención de líquidos.
- Mareos
- Vómitos, diarrea, estreñimiento
- Infecciones vaginales
- Aumento de las concentraciones sanguíneas de: potasio, enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT), bilirrubina, creatinina fosfoquinasa, triglicéridos.
- Alteración del apetito
- Leiomioma uterino (tumor benigno en el útero)
- Estado de ánimo depresivo, depresión, ansiedad
- Falta de la menstruación, sangrado menstrual alterado, dolor pélvico, quistes en los ovarios, secreción y sequedad vaginal
- Caída del pelo, aumento de la sudoración, picor, erupción, seborrea (piel grasa), dermatitis (inflamación de la piel)
- Presión sanguínea alta, sofocos
- Hipersensibilidad

Efectos adversos raros (pueden afectar entre 1 cada 1.000 personas):

- Intolerancia a las lentes de contacto.
- Pérdida de peso
- Orina abundante
- Quistes en el pecho, secreción mamaria, frotis cervical anormal, picor genital

Nuevas interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.



Ellos le pueden informar si necesita tomar alguna medida anticonceptiva adicional (por ejemplo, preservativos) y en ese caso, durante cuánto tiempo, o bien si debe modificar la toma del otro medicamento que necesita.

Algunos medicamentos:

- Pueden tener una influencia en los niveles de Slinda en sangre
- Pueden hacer que sea menos efectivo en la prevención del embarazo
- Pueden causar sangrados inesperados.

Estos incluyen medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- Epilepsia (ej.: primidona, fenitoína, barbituratos, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato, topiramato),
- Tuberculosis (ej.: rifampicina),
- Infección por VIH (ej.: ritonavir, nelfinavir, nevirapina, efavirenz), - infección por el virus de la Hepatitis C (ej.: boceprevir, telaprevir),
- Otras infecciones (griseofulvina),
- Presión alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (bosentán),
- Humor depresivo (planta medicinal Hierba de San Juan),
- Ciertas infecciones bacterianas (por ejemplo, claritromicina, eritromicina),
- Infecciones por hongos (ej.: fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol),
- Presión arterial alta (hipertensión), angina o ciertos trastornos del ritmo del corazón (ej.: diltiazem).

Si está tomando medicamentos en tratamientos a corto plazo que pudieran hacer menos eficaz a Slinda, se debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera. Dado que el efecto de otro medicamento sobre Slinda puede durar hasta 28 días después de suspender el medicamento, durante ese tiempo es necesario utilizar el método anticonceptivo de barrera adicional. Su médico le puede informar si necesita tomar alguna medida anticonceptiva complementaria y si es así, durante cuánto tiempo. Si está tomando medicamentos o preparados a base de plantas más allá del final de las tabletas activas blancas, deseche las tabletas de placebo verdes y comience a tomar el siguiente envase.

Si está tomando medicamentos en tratamientos a largo plazo que pudiera hacer menos eficaz a Slinda, su médico puede recomendarle un método anticonceptivo no hormonal.

Slinda también puede interferir en el efecto de otros medicamentos, por ejemplo:

- Ciclosporina utilizada para evitar el rechazo de los órganos trasplantados (el efecto puede aumentar).
- Lamotrigina utilizada para la epilepsia (el efecto puede disminuir).
- Ciertos diuréticos (antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio). Su médico puede recomendar un análisis de sangre para verificar los niveles de potasio durante el primer ciclo de tratamiento con Slinda.

Toma de Slinda con alimentos y bebidas

Evite tomar pomelo o zumo de pomelo mientras esté tomando Slinda

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Anticonceptivo oral

Nueva dosificación:

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Cada blíster de Slinda contiene 24 tabletas activas de color blanco y 4 tabletas de placebo verdes. Los dos diferentes tipos de tabletas coloreadas están colocados en orden.

Tome una tableta de Slinda cada día con un poco de agua si fuera necesario. Puede tomar las tabletas con o sin comida. Debe tomar las tabletas todos los días aproximadamente a la misma hora, siendo el intervalo entre dos tabletas siempre de 24 horas.

No se confunda de tableta: debido a la diferente composición de las tabletas, es necesario que empiece con la primera tableta blanca situado en la esquina superior izquierda y después tome una tableta cada día. Para mantener el orden, siga la dirección de las flechas y la secuencia de números del blíster.

La primera tableta del tratamiento se debe tomar el primer día del sangrado menstrual. Posteriormente, tome el resto de las tabletas de manera continua. Tome una tableta activa blanca durante los primeros 24 días y después, una tableta de placebo verde durante los últimos 4 días. A continuación, debe comenzar un nuevo envase inmediatamente sin dejar ningún día de descanso en la toma de tabletas, por lo que no habrá espacio entre dos envases.

Es posible que pueda tener algunos sangrados durante la toma de Slinda, o puede que no tenga sangrado, pero debe continuar tomando las tabletas sin interrupción.

Si usa Slinda de esta manera, estará también protegida contra el embarazo durante los 4 días de toma de las tabletas de placebo.

Preparación del blíster

Para ayudarle en la toma diaria del anticonceptivo, cada envase incluye siete tiras adhesivas que llevan impresos los días de la semana. Escoja la pegatina que empiece por el día de la semana en el que ha comenzado a tomar las tabletas (por ejemplo, si empieza en jueves, pegue la que indica “JUE”) y colóquela en la parte superior izquierda del blíster, en la posición “Inicio”. De esta manera, hay un día de la semana indicado por encima de cada tableta y usted puede comprobar visualmente si ha tomado una tableta determinada. Las flechas muestran el orden en el que se deben tomar las tabletas.

¿Cuándo puede empezar con el primer envase de Slinda?

- **Si usted no ha tomado ningún anticonceptivo hormonal en el mes anterior. Comience a tomar Slinda el primer día de su periodo. Al hacerlo así, estará protegida de inmediato frente al embarazo y no necesitará usar medidas anticonceptivas adicionales como un preservativo.**

- **Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado, anillo vaginal o parche transdérmico.**

Debe comenzar a tomar Slinda al día siguiente de la última tableta activa (la última tableta que contiene la sustancia activa) de su anticonceptivo hormonal anterior o el mismo día de la extracción del anillo vaginal o del parche transdérmico (es decir, sin



realizar el periodo de descanso sin tableta, sin anillo o sin parche). Si usted sigue estas instrucciones, no serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales. También puede comenzar Slinda al día siguiente de la semana de descanso sin tabletas, anillo vaginal, parche o periodo de placebo, de su anticonceptivo anterior. En este caso, asegúrese de usar un método anticonceptivo de barrera adicional durante los 7 días posteriores a la toma de Slinda.

- Cambio desde otra píldora con sólo progestágeno (POP)

Puede cambiar desde la píldora con sólo progestágeno cualquier día y comenzar a tomar Slinda al día siguiente. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Cambio desde una inyección con sólo progestágeno o un implante o un dispositivo intrauterino de liberación de progestágenos (SLI).

Deberá comenzar con Slinda el día que corresponda la siguiente inyección o el día que el implante o SLI es extraído. No serán necesarias medidas anticonceptivas adicionales.

- Después del parto.

Puede comenzar con Slinda cualquier día entre el día 21 y el día 28 después de tener al bebé. Si usted comienza más tarde del día 28 pero antes de que la menstruación le haya vuelto, debe asegurarse de que no está embarazada y deberá utilizar un método anticonceptivo de barrera como un preservativo hasta que haya completado la toma de los primeros 7 tabletas.

- Después de un aborto.

Siga las recomendaciones de su médico.

Consulte a su médico si no está segura de cuando comenzar.

Si toma más Slinda del que debe

No se han descrito efectos nocivos graves por tomar demasiadas tabletas de Slinda de una vez. Los síntomas que pueden presentar son náuseas, vómitos y ligero sangrado vaginal.

Sin embargo, en caso de sobredosis, consulte a su médico porque se deberá realizar un análisis de sangre.

En casos de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó tomar Slinda

Debe tomar las tabletas todos los días sobre la misma hora de forma que el intervalo entre dos tabletas sea siempre de 24 horas. Si olvida tomar una tableta, tome dicha tableta tan pronto como lo recuerde y tome la siguiente tableta a su hora habitual, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la vez, y use un método anticonceptivo adicional durante los 7 días posteriores. Cuantas más tabletas consecutivas olvide, mayor será el riesgo de que la eficacia anticonceptiva se vea reducida.

Si usted ha olvidado tomar una tableta durante la primera semana del ciclo, y ha mantenido relaciones sexuales durante la semana anterior al olvido, debe saber que existe riesgo de embarazo. En este caso, contacte con su médico.

Olvido de una tableta entre los días 8 y 14 (segunda fila):

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tome la tableta olvidada tan pronto como se acuerde, aunque esto signifique que tenga que tomar dos tabletas a la vez. Siga tomando las tabletas a la hora habitual. La protección frente al embarazo no disminuye y usted no necesita tomar precauciones adicionales.

Si olvidó tomar una tableta entre los días 15-24 (tercera o cuarta fila), tome la tableta olvidada tan pronto como lo recuerde, aunque esto suponga tomar dos tabletas a la vez. Continúe tomando las tabletas activas de color blanco a su hora habitual. En vez de tomar las tabletas de placebo de color verde de esta tira, retírelos y comience la siguiente fila (el día de inicio será diferente). Saltándose el intervalo de placebo, la protección anticonceptiva se mantiene.

Las últimos 4 tabletas de color verde de la 4ª fila son las tabletas de placebo. Si olvida tomar alguna de estas tabletas, la fiabilidad de Slinda no se verá afectada. Deseche las tabletas de placebo olvidados.

¿Qué hacer en caso de vómitos o diarrea intensa?

Si usted tiene vómitos o diarrea intensa, existe el riesgo de que el principio activo de la píldora no sea absorbido totalmente por el organismo. La situación es similar a cuando se olvida una tableta. En estos casos, será necesario utilizar un método anticonceptivo adicional. Consulte con su médico.

Si tiene vómitos o diarrea intensa en las 3-4 horas siguientes a la toma de una tableta activa de color blanco de Slinda, debe tomar una tableta de color blanco de otro envase lo antes posible. Si es posible, tómelo antes de que transcurran 12 horas desde la hora habitual de la toma su anticonceptivo. No serán necesarias precauciones anticonceptivas adicionales. Si no es posible o han transcurrido más de 12 horas, siga los consejos del apartado “Si olvida tomar Slinda”.

Si interrumpe el tratamiento con Slinda

Puede dejar de tomar Slinda en el momento que lo desee. A partir del día que deje de tomarlo ya no estará protegida frente al embarazo.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Nuevas contraindicaciones:

Los anticonceptivos con solo progestágeno (POPs) como Slinda no deben usarse en presencia de ninguna de las condiciones expuestas abajo. Si cualquiera de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento.

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo.
- Presencia o antecedentes de trastornos hepáticos graves mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Existencia o sospecha de neoplasias malignas influenciadas por los esteroides sexuales.
- Trastorno tromboembólico venoso activo.
- Hemorragia vaginal no diagnosticada.
- Embarazo
- Antecedente o presencia de múltiples factores de riesgo para desarrollar eventos tromboembólicos
- Insuficiencia adrenal



Nuevas precauciones y advertencias:

Si alguna de las circunstancias o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, los beneficios de Slinda deben valorarse frente a los posibles riesgos para cada mujer de forma individual y comentarlo con la mujer antes de que decida empezar a tomar Slinda. Si se agrava, agudiza o aparece por primera vez alguna de estas condiciones, la mujer deberá contactar con su médico. El médico deberá decidir si el tratamiento con Slinda debe ser interrumpido.

Hiperpotasemia:

La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En muchos casos, no se esperan subidas de los niveles de potasio. Sin embargo, se recomienda controlar los niveles de potasio en sangre durante el primer ciclo de tratamiento en mujeres con insuficiencia renal y un nivel sérico de potasio en el rango superior de referencia previo al tratamiento, y durante el tratamiento concomitante con medicamentos ahorradores de potasio.

Trastornos vasculares:

La evidencia de asociación entre medicamentos con solo progestágeno y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral a partir de estudios epidemiológicos es poco concluyente. Sin embargo, el riesgo de que ocurran eventos cardiovasculares o cerebrales se relaciona con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaco. En mujeres con hipertensión, el riesgo de derrame cerebral se ve un aumentado ligeramente con el uso de medicamentos con solo progestágeno.

Aunque no sea estadísticamente relevante, algunos estudios indican que puede haber un leve aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado al uso de preparaciones con solo progestágeno. Generalmente los factores de riesgos conocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes familiares o personales positivos (TEV en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor.

El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente en caso de que aparezcan o haya sospecha de síntomas de un evento trombótico arterial o venoso y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a una cirugía o enfermedad.

Metabolismo óseo:

El tratamiento con Slinda conlleva la disminución de los niveles séricos de estradiol al valor correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución de los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante en la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es de especial consideración durante la adolescencia y la madurez temprana, periodo crítico para el crecimiento de los huesos. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá el nivel máximo de masa ósea y aumentará por tanto el riesgo de fractura en el futuro.

Cáncer de mama:

Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que hay un pequeño aumento de riesgo relativo (RR=1,24) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que están actualmente tomando anticonceptivos orales (ACO), sobre todo si se trata de preparaciones de estrógenos-progestágenos. El exceso de riesgo desaparece de forma gradual durante los 10 años posteriores al cese del uso de ACO combinados. Debido a que el cáncer de mama es poco habitual en mujeres menores de 40 años, el

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



número excesivo de cánceres de mama diagnosticados en usuarias que toman ACO combinados es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no muestran evidencias de causalidad. La tendencia del aumento de riesgo observada puede ser debida a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias con ACO, al efecto biológico de los ACOs o una combinación de ambos. El cáncer de mama diagnosticado en pacientes con ACO suele estar menos avanzado clínicamente que el cáncer diagnosticado en aquellas que nunca han usado ACOs.

El riesgo de ser diagnosticada de cáncer de mama en pacientes que toman preparaciones con solo progestágeno es probablemente de la misma magnitud que el asociado a las que toman ACO combinados. Sin embargo, para las preparaciones con solo progestágeno, la evidencia disponible se basa en una población de pacientes mucho menor y por tanto es menos concluyente que para las pacientes con ACOs.

Otros tumores:

Raramente se han detectado tumores hepáticos benignos en pacientes con anticonceptivos hormonales combinados, y aun es más rara la detección de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales con riesgo para la vida. Cuando aparecen dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o señales de hemorragia intraabdominal debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial.

Embarazo ectópico:

La protección contra los embarazos ectópicos con tratamientos tradicionales exclusivamente con solo progestágenos no es tan buena como con los anticonceptivos orales combinados, lo que se ha relacionado con la frecuencia de ovulación durante el uso de píldoras con solo progestágeno. A pesar de que Slinda inhibe la ovulación, el embarazo ectópico debe considerarse en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal.

Función hepática:

Suspenda Slinda si aparece ictericia. Las hormonas esteroideas se metabolizarán pobremente en pacientes con la función hepática dañada. Se debe interrumpir Slinda ante alteraciones agudas o crónicas en la función hepática hasta que los marcadores hepáticos vuelvan a su estado normal y se descarte la causalidad con Slinda.

Diabetes:

A pesar de que los progestágenos pueden tener efecto en la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia para alterar el régimen terapéutico normal en diabéticas que toman píldoras con solo progestágeno como Slinda. Sin embargo, las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de tratamiento. Debe prestarse especial atención a aquellas pacientes diabéticas con intervención vascular.

Otras condiciones:

Si durante el uso de Slinda se desarrolla hipertensión, o si una subida significativa de la presión sanguínea no responde al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción de Slinda.

Como en el caso de otros anticonceptivos hormonales, puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con historial de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol y a la radiación ultravioleta mientras tomen Slinda.



El estado depresivo es un efecto indeseado bien conocido durante el uso de anticonceptivos hormonales. La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido para el suicidio. Se aconsejará a las mujeres que contacten con su médico en casos de cambios de humor o síntomas depresivos, que aparezcan en las primeras etapas del tratamiento.

Las siguientes circunstancias han sido notificadas tanto durante el periodo de embarazo como durante el tratamiento con esteroides sexuales, aunque no se ha establecido asociación con el tratamiento con progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritematoso; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; otosclerosis relacionada con la pérdida de audición; angioedema (hereditario).

Cada comprimido activo blanco contiene 17,50 mg de lactosa anhidra y cada comprimido de placebo verde contiene 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Exploración/consulta médica:

Antes de iniciar o retomar el tratamiento con Slinda debe hacerse una historia médica completa (incluyendo los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Debe

medirse la presión sanguínea y realizar un examen físico guiándose por las contraindicaciones y advertencias. Además, se debe indicar a la mujer que lea detenidamente el prospecto y que siga las indicaciones dadas.

La frecuencia y naturaleza de los controles deben basarse en guías establecidas y adaptadas a cada mujer de forma individual.

Se ha de informar a la mujer de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni de otras enfermedades de transmisión sexual.

Cambios en el patrón normal del sangrado menstrual Se puede producir la interrupción del patrón de sangrado menstrual durante el uso de anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación, incluido Slinda.

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, debe considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas continúan, deben descartarse causas orgánicas. El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si se han tomado o no los comprimidos de acuerdo a las instrucciones y debe incluir un test de embarazo. El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo.

Reducción de la eficacia:

La eficacia de la píldora con solo progestágeno puede disminuir por ejemplo en el caso de olvidar la toma de un comprimido, de alteraciones gastrointestinales o en caso de medicación concomitante.

Pruebas de laboratorio:

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como en los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles séricos de proteínas (transportadoras), como p.ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis.



Nuevas reacciones adversas:

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

Los efectos adversos graves asociados al uso de Slinda se describen en el párrafo “Cáncer de mama” y “Trombosis” en la sección 2 ‘Qué necesita saber antes de empezar a tomar Slinda’.

Lea esta sección para más información y consulte a su médico si lo considera necesario.

Puede producirse sangrado vaginal de forma irregular durante el uso de Slinda, que puede ser un ligero manchado que no requiera compresa o un sangrado más intenso, bastante parecido a una menstruación escasa y requiere usar protección sanitaria. También puede ocurrir que nunca tenga sangrado. Los sangrados irregulares no son signos de que la protección anticonceptiva de Slinda haya disminuido. En general, no es necesario que haga nada; simplemente continúe tomando Slinda. Sin embargo, si el sangrado es intenso o prolongado, debe consultar a su médico.

Si el sangrado es muy frecuente e irregular, deberá considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si no tiene sangrado vaginal durante el tratamiento, deberá realizarse un test de embarazo en caso de no haber tomado las tabletas tal y como se indica en la sección 3 “Cómo tomar Slinda”.

Se han asociado los siguientes efectos adversos con el uso de Slinda:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza
- Náuseas, dolor abdominal.
- Cambios en el deseo sexual, cambios en el humor
- Acné
- Molestias en las mamas, menstruaciones dolorosas, sangrado y menstruaciones irregulares.
- Aumento de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Anemia (disminución en el número de glóbulos rojos), fatiga (cansancio), retención de líquidos.
- Mareos
- Vómitos, diarrea, estreñimiento
- Infecciones vaginales
- Aumento de las concentraciones sanguíneas de: potasio, enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT), bilirrubina, creatinina fosfoquinasa, triglicéridos.
- Alteración del apetito
- Leiomioma uterino (tumor benigno en el útero)
- Estado de ánimo depresivo, depresión, ansiedad
- Falta de la menstruación, sangrado menstrual alterado, dolor pélvico, quistes en los ovarios, secreción y sequedad vaginal
- Caída del pelo, aumento de la sudoración, picor, erupción, seborrea (piel grasa), dermatitis (inflamación de la piel)
- Presión sanguínea alta, sofocos
- Hipersensibilidad

Efectos adversos raros (pueden afectar entre 1 cada 1.000 personas):

- Intolerancia a las lentes de contacto.
- Pérdida de peso

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Orina abundante
- Quistes en el pecho, secreción mamaria, frotis cervical anormal, picor genital

Nuevas interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Ellos le pueden informar si necesita tomar alguna medida anticonceptiva adicional (por ejemplo, preservativos) y en ese caso, durante cuánto tiempo, o bien si debe modificar la toma del otro medicamento que necesita.

Algunos medicamentos:

- Pueden tener una influencia en los niveles de Slinda en sangre
- Pueden hacer que sea menos efectivo en la prevención del embarazo
- Pueden causar sangrados inesperados.

Estos incluyen medicamentos utilizados para el tratamiento de:

- Epilepsia (ej.: primidona, fenitoína, barbituratos, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato, topiramato),
- Tuberculosis (ej.: rifampicina),
- Infección por VIH (ej.: ritonavir, nelfinavir, nevirapina, efavirenz), - infección por el virus de la Hepatitis C (ej.: boceprevir, telaprevir),
- Otras infecciones (griseofulvina),
- Presión alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (bosentán),
- Humor depresivo (planta medicinal Hierba de San Juan),
- Ciertas infecciones bacterianas (por ejemplo, claritromicina, eritromicina),
- Infecciones por hongos (ej.: fluconazol, itraconazol, ketoconazol y voriconazol),
- Presión arterial alta (hipertensión), angina o ciertos trastornos del ritmo del corazón (ej.: diltiazem).

Si está tomando medicamentos en tratamientos a corto plazo que pudieran hacer menos eficaz a Slinda, se debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera. Dado que el efecto de otro medicamento sobre Slinda puede durar hasta 28 días después de suspender el medicamento, durante ese tiempo es necesario utilizar el método anticonceptivo de barrera adicional. Su médico le puede informar si necesita tomar alguna medida anticonceptiva complementaria y si es así, durante cuánto tiempo. Si está tomando medicamentos o preparados a base de plantas más allá del final de las tabletas activas blancos, deseche las tabletas de placebo verdes y comience a tomar el siguiente envase.

Si está tomando medicamentos en tratamientos a largo plazo que pudiera hacer menos eficaz a Slinda, su médico puede recomendarle un método anticonceptivo no hormonal.

Slinda también puede interferir en el efecto de otros medicamentos, por ejemplo:

- Ciclosporina utilizada para evitar el rechazo de los órganos trasplantados (el efecto puede aumentar).
- Lamotrigina utilizada para la epilepsia (el efecto puede disminuir).
- Ciertos diuréticos (antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de potasio). Su médico puede recomendar un análisis de sangre para verificar los niveles de potasio durante el primer ciclo de tratamiento con Slinda.

Toma de Slinda con alimentos y bebidas

Evite tomar pomelo o zumo de pomelo mientras esté tomando Slinda



Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto en cuanto a las contraindicaciones aprobadas en el presente concepto.

3.4.1.8. MINIRIN MELT 120 µg

Expediente : 19979333
Radicado : 20201161789
Fecha : 10/09/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Desmopresina acetato equivalente a 120 µg de Desmopresina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado oral

Indicaciones: (Del Registro)

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la diabetes insípida central.

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en pacientes (mayores a 6 años de edad) con valores normales de capacidad de concentración de la orina.

Minirin® Melt está indicado para el tratamiento sintomático de adultos con nocturia asociada con poliuria nocturna, es decir, asociada con una producción nocturna de orina que excede la capacidad vesical.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Minirin® Melt está contraindicado en casos de:

Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina mayor a 40 ml / kg / 24h)

Antecedentes de insuficiencia cardíaca (conocida o sospechada) y otras condiciones que requieran del tratamiento con diuréticos

Insuficiencia renal moderada a severa (aclaramiento - clearance - de creatinina por debajo de 50 ml / min)

Hiponatremia conocida

Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SSIADH)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto v.07Sep2017 allegado mediante radicado No. 20201161789
- Información para Prescribir v.07Sep2017 allegado mediante radicado No. 20201161789

Nuevas indicaciones:

Minirin® Melt está indicada en el tratamiento de la diabetes insípida central sensible a la vasopresina.

Minirin® Melt está indicada en el tratamiento de poliuria o polidipsia posteriores a una hipofisectomía.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Minirin® Melt está indicada en el tratamiento de la enuresis nocturna primaria.

Nueva dosificación:

Minirin® Melt se administra por vía sublingual

Tratamiento de la diabetes insípida.

La dosis es particular en diabetes insípida, pero la dosis sublingual diaria total normalmente se encuentra en el rango de 120 microgramos a 720 microgramos. Una dosis inicial adecuada en adultos y niños es de 60 microgramos tres veces al día, administrada por vía sublingual. Este régimen de dosificación se debe ajustarse de acuerdo a la respuesta del paciente. Para la mayoría de los pacientes, la dosis de mantenimiento es de 60 microgramos a 120 microgramos por vía sublingual tres veces al día.

Poliuria o polidipsia posteriores a una hipofisectomía

La dosis de Minirin® Melt. debe controlarse midiendo la osmolalidad de la orina.

Enuresis nocturna primaria

Niños (a partir de 5 años) y adultos (hasta 65 años) con capacidad de concentración normal de orina que tienen enuresis nocturna primaria deben tomar 120 microgramos a la hora de acostarse administrados por vía sublingual y solo si es necesario debe aumentarse la dosis a 240 microgramos por vía sublingual.

La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse después de 3 meses a través de un período de al menos 1 semana sin Minirin® Melt"

Nuevas contraindicaciones:

Minirin® Melt está contraindicado en casos de insuficiencia cardíaca y otras condiciones que requieren tratamiento con agentes diuréticos. Minirin® Melt solo deberá ser utilizada en pacientes con presión arterial normal.

Antes de prescribir Minirin® Melt, los diagnósticos de polidipsia psicógena y el abuso de alcohol deben ser excluidos.

La desmopresina no debe prescribirse a pacientes mayores de 65 años para el tratamiento de enuresis nocturna primaria.

Nuevas precauciones y advertencias:

Se debe tener cuidado con los pacientes que tienen una función renal reducida y / o enfermedad cardiovascular o fibrosis quística. En la enfermedad renal crónica, el efecto anti-diurético de Minirin® Melt sería menor de lo normal.

Cuando Minirin® Melt se usa para el tratamiento de la enuresis, la ingesta de líquidos debe ser limitada desde 1 hora antes hasta 8 horas después de la administración.

Se debe advertir a los pacientes que reciben tratamiento por enuresis nocturna primaria evitar ingerir agua mientras nada y suspender Minirin® Melt durante un episodio de vómitos y / o diarrea hasta que su equilibrio de líquidos vuelva a ser normal.

Se deben tomar precauciones para evitar la sobrecarga de líquidos en:

- Condiciones caracterizadas por un desequilibrio de líquidos y/o electrolitos
- Pacientes en riesgo de aumento de la presión Intracraneal.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los efectos secundarios incluyen dolor de cabeza, dolor de estómago y náuseas. Se han informado casos aislados de reacciones alérgicas cutáneas y reacciones alérgicas generales más graves. Se han notificado casos muy raros de trastornos emocionales, incluida la agresión en niños. El tratamiento con desmopresina sin reducción concomitante de la ingesta de líquidos puede conducir a la retención de agua / hiponatremia con síntomas acompañantes de dolor de cabeza, náuseas, vómitos, aumento de peso, disminución del sodio sérico y, en casos graves, convulsiones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento.

Nuevas interacciones:

Sustancias que se sabe que inducen Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH), p. ej. antidepressivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, pueden causar un efecto antidiurético aditivo que conduce a un mayor riesgo de retención de agua y / o hiponatremia

Los AINEs pueden inducir retención de agua y / o hiponatremia.

El tratamiento concomitante con loperamida puede resultar en un aumento de 3 veces las concentraciones plasmáticas de desmopresina, que pueden conducir a un mayor riesgo de retención de agua y / o hiponatremia. Aunque no se ha investigado, otras drogas que desaceleran el transporte intestinal podrían tener el mismo efecto.

Una comida estandarizada de 27% de grasa disminuyó significativamente la absorción (tasa y extensión) de una dosis de 0,4 mg para desmopresina tabletas orales. Aunque no afectó significativamente el efecto farmacodinámico (producción de orina y osmolalidad) existe la posibilidad de que esto ocurra en dosis más bajas. Si se observa una disminución del efecto, entonces se debe considerar el efecto la comida antes de aumentar la dosis.

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

Nuevas indicaciones:

Minirin® Melt está indicada en el tratamiento de la diabetes insípida central sensible a la vasopresina.

Minirin® Melt está indicada en el tratamiento de poliuria o polidipsia posteriores a una hipofisectomía.

Minirin® Melt está indicada en el tratamiento de la enuresis nocturna primaria en niños a partir de los 5 años.

Nuevas contraindicaciones:

Minirin® Melt está contraindicado en casos de insuficiencia cardíaca y otras condiciones que requieren tratamiento con agentes diuréticos. Minirin® Melt solo deberá ser utilizada en pacientes con presión arterial normal.

Antes de prescribir Minirin® Melt, los diagnósticos de polidipsia psicógena y el abuso de alcohol deben ser excluidos.

La desmopresina no debe prescribirse a pacientes mayores de 65 años para el tratamiento de enuresis nocturna primaria.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal moderada a severa (aclaramiento - clearance - de creatinina por debajo de 50 ml / min)

Hiponatremia conocida

Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SSIADH)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Se debe tener cuidado con los pacientes que tienen una función renal reducida y / o enfermedad cardiovascular o fibrosis quística. En la enfermedad renal crónica, el efecto antidiurético de Minirin® Melt sería menor de lo normal.

Cuando Minirin® Melt se usa para el tratamiento de la enuresis, la ingesta de líquidos debe ser limitada desde 1 hora antes hasta 8 horas después de la administración.

Se debe advertir a los pacientes que reciben tratamiento por enuresis nocturna primaria evitar ingerir agua mientras nada y suspender Minirin® Melt durante un episodio de vómitos y / o diarrea hasta que su equilibrio de líquidos vuelva a ser normal.

Se deben tomar precauciones para evitar la sobrecarga de líquidos en:

- Condiciones caracterizadas por un desequilibrio de líquidos y/o electrolitos
- Pacientes en riesgo de aumento de la presión Intracraneal.

Los pacientes de edad avanzada y pacientes con niveles séricos de sodio en un rango inferior a lo normal pueden tener un riesgo incrementado de hiponatremia. Debe interrumpirse el tratamiento de desmopresina durante enfermedades agudas intercurrentes caracterizadas por desequilibrio hídrico y/ o electrolítico (como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Advertencias especiales:

Cuando se utiliza para las indicaciones de enuresis nocturna primaria y nocturia, la ingesta de fluidos debe limitarse al mínimo posible desde 1 hora antes de la administración y hasta 8 horas después. El tratamiento sin la concomitante reducción en la ingesta de fluidos puede conducir a la retención de agua y / o hiponatremia con los signos de alarma acompañantes (cefaleas, náuseas / vómitos, aumento de peso y, en casos severos, convulsiones). Debe instruirse cuidadosamente a los pacientes y, cuando aplicara, a sus cuidadores sobre la adherencia a la restricción de fluidos.

Precauciones:

Debe considerarse la posibilidad de disfunción vesical severa y de obstrucción del tracto de salida antes del inicio del tratamiento.

Los pacientes ancianos y aquellos con niveles de sodio sérico en el límite inferior del rango normal pueden presentar un riesgo incrementado de hiponatremia. El tratamiento con desmopresina debe interrumpirse cuando se produzca alguna enfermedad intercurrente que se caracterice por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico (tal como ser infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis).

Deben tomarse precauciones en el caso de pacientes con riesgo de aumento de la presión intracraneal.

La desmopresina debe utilizarse con cuidado en el caso de pacientes con condiciones caracterizadas por un desequilibrio hidro- y / o electrolítico. En el caso de tratamiento concomitante con medicamentos que se sabe inducen SSIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH), como ser antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



carbamazepina, así como en el caso de tratamiento concomitante con AINE (antiinflamatorios no esteroideos) deben tomarse precauciones para evitar la hiponatremia, incluyendo prestar una cuidadosa atención a la restricción de fluidos y la realización de monitoreo frecuente del sodio sérico.

Nuevas interacciones:

Sustancias que se sabe que inducen síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), p. ej. antidepressivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clorpromazina y carbamazepina, pueden causar un efecto antidiurético aditivo que conduce a un mayor riesgo de retención de agua y / o hiponatremia.

Los AINEs pueden inducir retención de agua y / o hiponatremia.

El tratamiento concomitante con loperamida puede resultar en un aumento de 3 veces las concentraciones plasmáticas de desmopresina, que pueden conducir a un mayor riesgo de retención de agua y / o hiponatremia. Aunque no se ha investigado, otras drogas que desaceleran el transporte intestinal podrían tener el mismo efecto.

Una comida estandarizada de 27% de grasa disminuyó significativamente la absorción (tasa y extensión) de una dosis de 0,4 mg para desmopresina tabletas orales. Aunque no afectó significativamente el efecto farmacodinámico (producción de orina y osmolalidad) existe la posibilidad de que esto ocurra en dosis más bajas. Si se observa una disminución del efecto, entonces se debe considerar el efecto la comida antes de aumentar la dosis.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe:

- **Posología:** Ajustar la posología conforme a la indicación del presente concepto.
- **Reacciones adversas:** Presentar de forma tabulada las reacciones adversas haciendo referencia a las frecuencias de las mismas.
- **Inserto e información para prescribir (IPP):** Allegar inserto e IPP ajustados al presente concepto.

3.4.1.9. GALVUS MET 50mg/1000mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Expediente : 19998394
Radicado : 20201168536
Fecha : 18/09/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Vildagliptina y 1000 mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.



Galvus Met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Pacientes con disfunción renal

-Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min)

Acidosis metabólica

-Galvus Met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. Ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anión GAP) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.



Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Ref No. 2020-PSB/GLC-1121-s del 13 Julio de 2020
- Declaración sucinta v 4.0 Ref No. 2020-PSB/GLC-1121-s del 13 Julio de 2020

Nuevas indicaciones:

Galvus Met está indicado en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Como tratamiento en pacientes que no han conseguido un control diabético adecuado con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.
- Como tratamiento de combinación en combinación con otros medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina, cuando con ellos no se ha conseguido un control glucémico adecuado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

El tratamiento antihiper glucemiante para el control de ladiabetes de tipo 2 debe ajustarse individualmente en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Galvus Met no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Galvus Met depende de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control adecuado con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg de Galvus Met dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control adecuado con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met.

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina

La dosis de Galvus Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población destinataria general

Adultos mayores de 18 años

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia; p. ej., cada 3 a 6 meses.

De preferencia, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) en pacientes con una FG < 60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Galvus Met está contraindicado en pacientes con FG < 30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Galvus Met con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación a dosis fijas.

Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Galvus Met por sí solo.



Disfunción hepática

Galvus Met no se recomienda en pacientes con indicios clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Galvus Met en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Galvus Met en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración

Administración oral.

Galvus Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina. Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Galvus Met, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

Nuevas precauciones y advertencias:

Galvus Met

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Vildagliptina

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que antes del tratamiento presenten valores de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función hepática de confirmación, y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de las pruebas de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca

Un estudio clínico efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes (La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes).

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos severos, fiebre o aporte escaso de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir de inmediato al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) se deben comenzar a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de la acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son un pH sanguíneo disminuido ($<7,35$), unas concentraciones plasmáticas de lactato aumentadas (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion GAP) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica se debe suspender la administración de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG) Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG < 30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada



para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones

Medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

La intoxicación etílica está asociada a un aumento de riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse medicamentos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B₁₂

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el



clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B₁₂. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 anteriormente controlada

Si un paciente cuya diabetes de tipo 2 estaba bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender de inmediato la administración de Galvus Met y adoptar las medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes que solo reciben Galvus Met no suelen presentar hipoglucemias, pero estas pueden aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación etílica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.

Nuevas interacciones:

Galvus Met

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) con clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Galvus Met se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas. Además, la vildagliptina no afecta la depuración metabólica de los fármacos coadministrados metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 del CYP. Se han llevado a cabo estudios de interacción con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{máx}$ y el AUC de la metformina, y también su excreción urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Fármacos que reducen la depuración de la metformina

El uso concomitante de fármacos que alteren los sistemas normales de transporte en los túbulos renales que participan en la eliminación renal de la metformina (p. ej., los inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2] o la proteína de expulsión de toxinas y fármacos [MATE], como la ranolazina, el vandetanib, el dolutegravir y la cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Otras

Algunos fármacos pueden disminuir la función renal y aumentar con ello el riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) — entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II)—, los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Galvus Met). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda una vigilancia estrecha de la glucemia y el ajuste de la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación etílica aguda (sobre todo en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) aumenta el riesgo de acidosis láctica debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.



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

Nuevas indicaciones:

Galvus Met está indicado en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Que no pueden conseguir un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptina y metformina en comprimidos individuales.
- En asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.
- El tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Revisada la documentación, la Sala considera que el interesado no presenta argumentos ni evidencia para soportar la modificación de las indicaciones. Se le recuerda al interesado que el tratamiento con vildagliptina está recomendado para pacientes que no logran metas terapéuticas con tratamientos no farmacológicos más metformina o son intolerantes a ella o está contraindicada. Por tanto, no debe hacer alusión al uso de vildagliptina en monoterapia y que para aceptar una asociación distinta que implique grupos terapéuticos diferentes en el tratamiento de la diabetes debe soportarlo con la evidencia clínica correspondiente.

Nuevas precauciones y advertencias:

Galvus Met:

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Vildagliptina:

Pacientes con disfunción hepática:

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que antes del tratamiento presenten valores de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia de las enzimas hepáticas:

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función hepática de confirmación, y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de



los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de las pruebas de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca:

Un estudio clínico efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes (La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes).

Clorhidrato de metformina:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos severos, fiebre o aporte escaso de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir de inmediato al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) se deben comenzar a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de la acidosis láctica:

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son un pH sanguíneo disminuido (<7,35), unas concentraciones plasmáticas de lactato aumentadas (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion GAP) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica se debe suspender la administración de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal:



Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una $FG < 30$ ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones:

Medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular:

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos:

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas:

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas:

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

La intoxicación etílica está asociada a un aumento de riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse medicamentos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B₁₂:

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B₁₂. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 anteriormente controlada

Si un paciente cuya diabetes de tipo 2 estaba bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender de inmediato la administración de Galvus Met y adoptar las medidas adecuadas.

Hipoglucemia:

Los pacientes que solo reciben Galvus Met no suelen presentar hipoglucemias, pero estas pueden aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación etílica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia:

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.

Nuevas interacciones:

Galvus Met:

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) con clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Galvus Met se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.



Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina:

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas. Además, la vildagliptina no afecta la depuración metabólica de los fármacos coadministrados metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 del CYP. Se han llevado a cabo estudios de interacción con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina:

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida:

La furosemida incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino:

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina, y también su excreción urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida:

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados:

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Fármacos que reducen la depuración de la metformina:

El uso concomitante de fármacos que alteren los sistemas normales de transporte en los túbulos renales que participan en la eliminación renal de la metformina (p. ej., los inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2] o la proteína de expulsión de toxinas y fármacos [MATE], como la ranolazina, el vandetanib, el dolutegravir y la cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Otras:

Algunos fármacos pueden disminuir la función renal y aumentar con ello el riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroides (AINE) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II)—, los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos,



especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Galvus Met). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda una vigilancia estrecha de la glucemia y el ajuste de la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación etílica aguda (sobre todo en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) aumenta el riesgo de acidosis láctica debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar la posología, información para prescribir y declaración sucinta al presente concepto.

3.4.1.10. GALVUS MET 50mg/500mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Expediente : 20003706
Radicado : 20201168550
Fecha : 18/09/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Vildagliptina y 500 mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones: (Del Registro)

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus Met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad



Galvus Met está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a la vildagliptina, al clorhidrato de metformina o a cualquiera de los excipientes

Pacientes con disfunción renal

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min)

Insuficiencia cardíaca congestiva

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que necesiten un tratamiento farmacológico

Acidosis metabólica

Galvus Met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Galvus Met

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 o con cetoacidosis diabética.

Vildagliptina

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de ALAT o ASAT previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Supervisión de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las aminotransferasas deben someterse a una segunda evaluación hepática de confirmación y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con galvus met si la elevación de asat o alat es persistentemente igual o superior al triple del lsn. Los pacientes que manifiesten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar inmediatamente al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca

Un estudio clínico con vildagliptina efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes.

La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. Ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion GAP) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Ref No. 2020-PSB/GLC-1121-s del 13 Julio de 2020
- Declaración sucinta v 4.0 Ref No. 2020-PSB/GLC-1121-s del 13 Julio de 2020

Nuevas indicaciones:

Galvus Met está indicado en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Como tratamiento en pacientes que no han conseguido un control diabético adecuado con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.
- Como tratamiento de combinación en combinación con otros medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina, cuando con ellos no se ha conseguido un control glucémico adecuado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

El tratamiento antihiper glucemiante para el control de la diabetes de tipo 2 debe ajustarse individualmente en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Galvus Met no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Galvus Met depende de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control adecuado con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg de Galvus Met dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control adecuado con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met.

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina

La dosis de Galvus Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población destinataria general

Adultos mayores de 18 años

Poblaciones especiales

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia; p. ej., cada 3 a 6 meses.

De preferencia, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) en pacientes con una FG < 60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Galvus Met está contraindicado en pacientes con FG < 30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Galvus Met con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación a dosis fijas.

Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Galvus Met por sí solo.

Disfunción hepática

Galvus Met no se recomienda en pacientes con indicios clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Galvus Met en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Galvus Met en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modo de administración

Administración oral.

Galvus Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina. Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Galvus Met, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

Nuevas precauciones y advertencias:

Galvus Met

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Vildagliptina

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que antes del tratamiento presenten valores de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función hepática de confirmación, y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de las pruebas de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca

Un estudio clínico efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes (La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes).

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica



La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos severos, fiebre o aporte escaso de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir de inmediato al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) se deben comenzar a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de la acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son un pH sanguíneo disminuido ($<7,35$), unas concentraciones plasmáticas de lactato aumentadas (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion GAP) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica se debe suspender la administración de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG < 30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones

Medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico



por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

La intoxicación etílica está asociada a un aumento de riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse medicamentos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B₁₂

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B₁₂. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 anteriormente controlada

Si un paciente cuya diabetes de tipo 2 estaba bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender de inmediato la administración de Galvus Met y adoptar las medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que solo reciben Galvus Met no suelen presentar hipoglucemias, pero estas pueden aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación etílica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.

Nuevas interacciones:

Galvus Met

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) con clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Galvus Met se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas. Además, la vildagliptina no afecta la depuración metabólica de los fármacos coadministrados metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 del CYP. Se han llevado a cabo estudios de interacción con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina, y también su excreción urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.



Glibenclamida

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Fármacos que reducen la depuración de la metformina

El uso concomitante de fármacos que alteren los sistemas normales de transporte en los túbulos renales que participan en la eliminación renal de la metformina (p. ej., los inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2] o la proteína de expulsión de toxinas y fármacos [MATE], como la ranolazina, el vandetanib, el dolutegravir y la cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Otras

Algunos fármacos pueden disminuir la función renal y aumentar con ello el riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) — entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II)—, los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Galvus Met). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda una vigilancia estrecha de la glucemia y el ajuste de la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación etílica aguda (sobre todo en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) aumenta el riesgo de acidosis láctica debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

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

Nuevas indicaciones:

Galvus Met está indicado en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- **Que no pueden conseguir un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptina y metformina en comprimidos individuales.**
- **En asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.**

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Revisada la documentación, la Sala considera que el interesado no presenta argumentos ni evidencia para soportar la modificación de las indicaciones. Se le recuerda al interesado que el tratamiento con vildagliptina está recomendado para pacientes que no logran metas terapéuticas con tratamientos no farmacológicos más metformina o son intolerantes a ella o está contraindicada. Por tanto, no debe hacer alusión al uso de vildagliptina en monoterapia y que para aceptar una asociación distinta que implique grupos terapéuticos diferentes en el tratamiento de la diabetes debe soportarlo con la evidencia clínica correspondiente.

Nuevas precauciones y advertencias:

Galvus Met:

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Vildagliptina:

Pacientes con disfunción hepática:

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que antes del tratamiento presenten valores de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia de las enzimas hepáticas:

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función hepática de confirmación, y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de las pruebas de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca:

Un estudio clínico efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes (La vildagliptina



no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Clorhidrato de metformina:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos severos, fiebre o aporte escaso de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir de inmediato al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) se deben comenzar a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de la acidosis láctica:

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son un pH sanguíneo disminuido ($<7,35$), unas concentraciones plasmáticas de lactato aumentadas (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion GAP) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica se debe suspender la administración de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG) Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG < 30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones:

Medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación del clorhidrato de metformina



Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular:

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos:

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas:

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas:

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

La intoxicación etílica está asociada a un aumento de riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática:

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse medicamentos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B₁₂:

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B₁₂. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio). En tales pacientes puede ser útil



determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 anteriormente controlada

Si un paciente cuya diabetes de tipo 2 estaba bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender de inmediato la administración de Galvus Met y adoptar las medidas adecuadas.

Hipoglucemia:

Los pacientes que solo reciben Galvus Met no suelen presentar hipoglucemias, pero estas pueden aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación etílica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia:

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.

Nuevas interacciones:

Galvus Met:

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) con clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Galvus Met se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina:

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas. Además, la vildagliptina no afecta la depuración metabólica de los fármacos coadministrados metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 del CYP. Se han llevado a cabo estudios de interacción con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida:

La furosemida incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino:

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina, y también su excreción urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida:

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados:

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Fármacos que reducen la depuración de la metformina:

El uso concomitante de fármacos que alteren los sistemas normales de transporte en los túbulos renales que participan en la eliminación renal de la metformina (p. ej., los inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2] o la proteína de expulsión de toxinas y fármacos [MATE], como la ranolazina, el vandetanib, el dolutegravir y la cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Otras:

Algunos fármacos pueden disminuir la función renal y aumentar con ello el riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroides (AINE) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II)—, los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Galvus Met). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda una vigilancia estrecha de la glucemia y el ajuste de la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación etílica aguda (sobre todo en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) aumenta el riesgo de acidosis láctica debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar la posología, información para prescribir y declaración sucinta al presente concepto.



3.4.1.11. GALVUS MET 50mg/850mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA

Expediente : 19998393
Radicado : 20201168542
Fecha : 18/09/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Vildagliptina y 850 mg de Metformina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus Met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus Met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus Met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Pacientes con disfunción renal

-Galvus Met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (FG <30 ml/min)

Acidosis metabólica

-Galvus Met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

Nuevas advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de deshidratación (p. Ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o aine) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo (<7,35), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anión GAP) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG). Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Ref No. 2020-PSB/GLC-1121-s del 13 Julio de 2020
- Declaración sucinta v 4.0 Ref No. 2020-PSB/GLC-1121-s del 13 Julio de 2020

Nuevas indicaciones:

Galvus Met está indicado en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- Como tratamiento en pacientes que no han conseguido un control diabético adecuado con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.
- Como tratamiento de combinación en combinación con otros medicamentos antidiabéticos, incluida la insulina, cuando con ellos no se ha conseguido un control glucémico adecuado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología



El tratamiento antihiper glucemiante para el control de la diabetes de tipo 2 debe ajustarse individualmente en función de la eficacia y la tolerabilidad. Cuando se utilice Galvus Met no se debe superar la dosis diaria máxima de vildagliptina (100 mg).

La dosis inicial recomendada de Galvus Met depende de la dosis de vildagliptina o clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control adecuado con la vildagliptina en monoterapia

Basándose en las dosis iniciales habituales del clorhidrato de metformina (500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día), se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg de Galvus Met dos veces al día y luego ajustar la dosis de forma gradual después de evaluar si la respuesta al tratamiento es satisfactoria.

Dosis inicial para pacientes que no han conseguido un control adecuado con el clorhidrato de metformina en monoterapia

Según la dosis de clorhidrato de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met dos veces al día.

Dosis inicial para pacientes que estaban tomando vildagliptina y clorhidrato de metformina en comprimidos separados

Según la dosis de vildagliptina o de metformina que esté recibiendo en ese momento el paciente, se puede comenzar con un comprimido de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg o 50 mg/1000 mg de Galvus Met.

Uso en combinación con una sulfonilurea o con insulina

La dosis de Galvus Met debe proporcionar 50 mg de vildagliptina dos veces al día (es decir, una dosis diaria total de 100 mg) y una dosis de metformina similar a la que esté recibiendo el paciente en ese momento.

Población destinataria general

Adultos mayores de 18 años

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Se debe evaluar la filtración glomerular (FG) antes del inicio del tratamiento con productos que contienen metformina (como Galvus Met), y posteriormente al menos una vez al año. En pacientes con riesgo aumentado de progresión de la disfunción renal, así como en ancianos, la función renal deberá valorarse con más frecuencia; p. ej., cada 3 a 6 meses.

De preferencia, la dosis diaria máxima de metformina debe dividirse en 2 o 3 tomas. Antes de plantearse la administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) en pacientes con una FG < 60 ml/min, deberán evaluarse los factores que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica. Galvus Met está contraindicado en pacientes con FG < 30 ml/min debido a su componente de metformina.

Las siguientes recomendaciones posológicas son aplicables a la metformina y la vildagliptina, usadas por separado o en combinación, en pacientes con disfunción renal. Si no existe una presentación de Galvus Met con las dosis adecuadas, deberán administrarse los componentes individuales en lugar de la combinación a dosis fijas.



Tabla 1: Ajustes posológicos en pacientes con disfunción renal

FG (ml/min)	Metformina	Vildagliptina
60-89	La dosis diaria máxima es de 3000 mg*. Se puede considerar una reducción de la dosis si la función renal se deteriora.	La dosis diaria máxima es de 100 mg.
45-59	La dosis inicial no debe ser superior a 1000 mg, siendo la dosis diaria máxima de 2000 mg*.	La dosis diaria máxima es de 50 mg.
30-44	La dosis inicial no debe ser superior a 500 mg, siendo la dosis diaria máxima de 1000 mg.	
<30	La metformina está contraindicada.	

*Si se considera necesaria una dosis de metformina superior a la que puede obtenerse con Galvus Met por sí solo.

Disfunción hepática

Galvus Met no se recomienda en pacientes con indicios clínicos o analíticos de disfunción hepática, incluidos los que presenten valores de alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) previos al tratamiento más de 2,5 veces mayores que el límite superior de la normalidad (LSN).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Galvus Met en los pacientes pediátricos. Por consiguiente, no se recomienda su utilización en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Dado que la metformina se elimina por vía renal y que las personas de edad avanzada tienden a presentar una disminución de la función renal, los pacientes de edad avanzada que tomen fármacos que contengan metformina (como Galvus Met) deben ser objeto de un control regular de la función renal. La posología de Galvus Met en los pacientes de edad avanzada debe ajustarse según la función renal.

Modo de administración

Administración oral.

Galvus Met debe administrarse con alimentos para reducir los efectos adversos gastrointestinales asociados al clorhidrato de metformina. Si el paciente se da cuenta de que ha olvidado una dosis de Galvus Met, debe tomarla lo más pronto posible. No debe tomar una dosis doble el mismo día.

Nuevas precauciones y advertencias:

Galvus Met

Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.



Vildagliptina

Pacientes con disfunción hepática

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que antes del tratamiento presenten valores de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia de las enzimas hepáticas

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función hepática de confirmación, y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de las pruebas de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca

Un estudio clínico efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes (La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes).

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos severos, fiebre o aporte escaso de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir de inmediato al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) se deben comenzar a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Diagnóstico de la acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son un pH sanguíneo disminuido ($<7,35$), unas concentraciones plasmáticas de lactato aumentadas (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion GAP) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica se debe suspender la administración de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG) Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG < 30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones

Medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la



cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

La intoxicación etílica está asociada a un aumento de riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse medicamentos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B₁₂

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B₁₂. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 anteriormente controlada

Si un paciente cuya diabetes de tipo 2 estaba bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender de inmediato la administración de Galvus Met y adoptar las medidas adecuadas.

Hipoglucemia

Los pacientes que solo reciben Galvus Met no suelen presentar hipoglucemias, pero estas pueden aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación etílica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

Galvus Met

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) con clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Galvus Met se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas. Además, la vildagliptina no afecta la depuración metabólica de los fármacos coadministrados metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 del CYP. Se han llevado a cabo estudios de interacción con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida

La furosemida incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de la metformina, y también su excreción urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC sanguíneo de la glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Fármacos que reducen la depuración de la metformina

El uso concomitante de fármacos que alteren los sistemas normales de transporte en los túbulos renales que participan en la eliminación renal de la metformina (p. ej., los inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2] o la proteína de expulsión de toxinas y



fármacos [MATE], como la ranolazina, el vandetanib, el dolutegravir y la cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Otras

Algunos fármacos pueden disminuir la función renal y aumentar con ello el riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) — entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II)—, los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Galvus Met). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda una vigilancia estrecha de la glucemia y el ajuste de la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación etílica aguda (sobre todo en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) aumenta el riesgo de acidosis láctica debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

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

Nuevas indicaciones:

Galvus Met está indicado en adultos con diabetes mellitus de tipo 2 como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico:

- **Que no pueden conseguir un control suficiente de la glucemia con la dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia por vía oral o que ya están en tratamiento con la combinación de vildagliptina y metformina en comprimidos individuales.**
- **En asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.**
- **El tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.**

Revisada la documentación, la Sala considera que el interesado no presenta argumentos ni evidencia para soportar la modificación de las indicaciones. Se le recuerda al interesado que el tratamiento con vildagliptina está recomendado para pacientes que no logran metas terapéuticas con tratamientos no farmacológicos más metformina o son intolerantes a ella o está contraindicada. Por tanto, no debe hacer alusión al uso de vildagliptina en monoterapia y que para aceptar una asociación distinta que implique grupos terapéuticos diferentes en el tratamiento de la diabetes debe soportarlo con la evidencia clínica correspondiente.

Nuevas precauciones y advertencias:

Galvus Met:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Galvus Met no es un sustituto de la insulina para pacientes que necesitan insulina, ni debe administrarse a pacientes con diabetes de tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Vildagliptina:

Pacientes con disfunción hepática:

No se recomienda el uso de la vildagliptina en pacientes con disfunción hepática, incluidos los que antes del tratamiento presenten valores de ALT o AST más de 2,5 veces mayores que el LSN.

Vigilancia de las enzimas hepáticas:

Se han comunicado casos raros de disfunción hepática (incluida hepatitis) con la vildagliptina. Estos casos fueron generalmente asintomáticos, no dejaron secuelas clínicas y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizaron tras suspender el tratamiento. Es necesario efectuar pruebas de la función hepática antes de empezar el tratamiento con Galvus Met. Deben efectuarse pruebas de la función hepática cada tres meses durante el primer año de tratamiento con Galvus Met y luego periódicamente. Los pacientes que presenten aumentos de las transaminasas deben someterse a una segunda evaluación de la función hepática de confirmación, y luego a pruebas de la función hepática cada poco tiempo hasta la normalización de los valores. Se recomienda retirar el tratamiento con Galvus Met si la elevación de AST o ALT es persistentemente igual o superior al triple del LSN. Los pacientes que presenten ictericia u otros signos de disfunción hepática deben suspender el tratamiento con Galvus Met y consultar de inmediato al médico. Tras la retirada de Galvus Met y la normalización de las pruebas de la función hepática, no se debe reanudar el tratamiento con este medicamento.

Galvus Met no se recomienda en pacientes con disfunción hepática.

Insuficiencia cardíaca:

Un estudio clínico efectuado en pacientes con insuficiencia cardíaca de las clases funcionales I-III de la New York Heart Association (NYHA) reveló que el tratamiento con vildagliptina no se asociaba a una alteración del funcionamiento del ventrículo izquierdo ni a un agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) preexistente en comparación con un placebo. Sigue siendo escasa la experiencia clínica en pacientes con disfunción cardíaca de la clase funcional III de la NYHA tratados con vildagliptina, y los resultados no han sido concluyentes (La vildagliptina no se ha utilizado en sujetos de estudios clínicos con disfunción cardíaca de la clase funcional IV de la NYHA, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes.

Clorhidrato de metformina:

Acidosis láctica:

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, enfermedad cardiorrespiratoria o sepsis. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. ej., por diarrea o vómitos severos, fiebre o aporte escaso de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir de inmediato al médico.



Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o AINE) se deben comenzar a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como Galvus Met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica.

Diagnóstico de la acidosis láctica:

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como Galvus Met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son un pH sanguíneo disminuido ($<7,35$), unas concentraciones plasmáticas de lactato aumentadas (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion GAP) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica se debe suspender la administración de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) y hospitalizar de inmediato al paciente.

Vigilancia de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (FG) Los productos que contienen metformina (como Galvus Met) están contraindicados en pacientes con una FG < 30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal. El clorhidrato de metformina se excreta considerablemente por vía renal, por lo que el riesgo de que se acumule y de que aparezca acidosis láctica aumenta con el grado de disfunción renal. Dado que el envejecimiento se acompaña de una disminución de la función renal, la dosis de los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met) debe ajustarse cuidadosamente en los pacientes de edad avanzada para determinar la dosis mínima con la que se logra un efecto satisfactorio sobre la glucemia, y se debe vigilar con regularidad su función renal.

Interacciones:

Medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal o la eliminación del clorhidrato de metformina

Se ha de tener cautela al coadministrar medicamentos que puedan alterar la función renal, causar alteraciones hemodinámicas significativas o inhibir el transporte renal y aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Administración de medios de contraste yodados por vía intravascular:

La administración intravascular de medios de contraste yodados puede provocar nefropatía inducida por medios de contraste, con la consiguiente acumulación de metformina y aumento del riesgo de acidosis láctica. La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Estados hipóxicos:

El colapso (choque) cardiovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva aguda, el infarto agudo de miocardio y otros trastornos caracterizados por hipoxemia se han



asociado a acidosis láctica y también pueden causar uremia prerrenal. Si el paciente sufre alguno de estos trastornos se debe suspender de inmediato el tratamiento con los medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

Intervenciones quirúrgicas:

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse al realizar intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general, raquídea o epidural (salvo en el caso de intervenciones menores no asociadas a una restricción del consumo de alimentos y líquidos) y no deberá reanudarse hasta pasadas 48 horas de la cirugía, o hasta que el paciente retome la alimentación oral y, tras valorar su función renal, se compruebe que esta es estable.

Consumo de bebidas alcohólicas:

Se sabe que el alcohol potencia el efecto del clorhidrato de metformina sobre el metabolismo del lactato. Hay que prevenir a los pacientes contra el consumo excesivo de bebidas alcohólicas mientras estén recibiendo medicamentos que contienen metformina (como Galvus Met).

La intoxicación etílica está asociada a un aumento de riesgo de acidosis láctica, particularmente en casos de ayuno, malnutrición o disfunción hepática.

Pacientes con disfunción hepática:

Algunos casos de acidosis láctica (uno de los riesgos del clorhidrato de metformina) se han asociado a una alteración de la función hepática; por consiguiente, de modo general no deben administrarse medicamentos que contengan metformina (como Galvus Met) a pacientes con signos clínicos o analíticos de hepatopatía.

Concentraciones de vitamina B₁₂:

En un 7% de los pacientes, la metformina se ha asociado a una disminución de la concentración sérica de vitamina B₁₂, sin manifestaciones clínicas. Este descenso muy raramente se asocia a anemia y todo indica que revierte de forma rápida al retirar el clorhidrato de metformina o administrar suplementos de vitamina B₁₂. En los pacientes tratados con fármacos que contienen metformina (como Galvus Met) es recomendable valorar los parámetros hematológicos al menos una vez al año e investigar y tratar adecuadamente cualquier anomalía manifiesta. Algunas personas son aparentemente propensas a presentar concentraciones de vitamina B₁₂ por debajo de lo normal (por ejemplo, aquellas en las que se aprecia un consumo o una absorción insuficientes de vitamina B₁₂ o calcio). En tales pacientes puede ser útil determinar regularmente las concentraciones séricas de vitamina B₁₂, como mínimo cada dos o tres años.

Cambio del estado clínico de los pacientes con diabetes de tipo 2 anteriormente controlada

Si un paciente cuya diabetes de tipo 2 estaba bien controlada con Galvus Met presenta anomalías de laboratorio o trastornos clínicos (especialmente con manifestaciones vagas o mal definidas), es preciso determinar sin demora si existe cetoacidosis o acidosis láctica y, si fuera así, suspender de inmediato la administración de Galvus Met y adoptar las medidas adecuadas.

Hipoglucemia:

Los pacientes que solo reciben Galvus Met no suelen presentar hipoglucemias, pero estas pueden aparecer cuando el aporte calórico es insuficiente, no se compensa el ejercicio físico intenso con un suplemento calórico o se consumen bebidas alcohólicas. Los pacientes ancianos, debilitados o desnutridos y los que padecen



insuficiencia suprarrenal o hipofisaria o una intoxicación etílica son propensos a sufrir efectos hipoglucémicos. La hipoglucemia puede ser difícil de reconocer en las personas de edad avanzada y en las que toman betabloqueantes.

Pérdida de control de la glucemia:

Cuando un paciente estabilizado con algún tratamiento antidiabético queda expuesto a factores de tensión, como fiebre, traumatismos, infecciones, intervenciones quirúrgicas, etc., puede producirse una pérdida transitoria del control de la glucemia. En esos casos puede ser necesario suspender el tratamiento con Galvus Met y administrar insulina temporalmente. Una vez que se haya resuelto el episodio agudo se puede volver a administrar Galvus Met.

Nuevas interacciones:

Galvus Met:

No se han observado interacciones farmacocinéticas de importancia clínica al coadministrar la vildagliptina (100 mg una vez al día) con clorhidrato de metformina (1000 mg una vez al día). Las interacciones farmacológicas de cada uno de los componentes de Galvus Met se han estudiado de forma exhaustiva; por su parte, la coadministración de ambas sustancias activas en los ensayos clínicos y en la práctica clínica generalizada no ha producido interacciones imprevistas.

Los datos siguientes reflejan la información disponible sobre cada una de las sustancias activas (vildagliptina y metformina).

Vildagliptina:

El potencial de interacción farmacológica de la vildagliptina es reducido. No es un sustrato del citocromo P (CYP) 450 y no inhibe ni induce las enzimas del CYP450, de modo que es improbable que presente interacciones con los fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores de dichas enzimas. Además, la vildagliptina no afecta la depuración metabólica de los fármacos coadministrados metabolizados por las isoenzimas 1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4/5 del CYP. Se han llevado a cabo estudios de interacción con fármacos que suelen prescribirse a pacientes con diabetes de tipo 2 o cuyo margen terapéutico es estrecho. Dichos estudios no han revelado interacciones clínicamente significativas de la vildagliptina con otros antidiabéticos orales (glibenclamida, pioglitazona, clorhidrato de metformina) ni con amlodipino, digoxina, ramipril, simvastatina, valsartán o warfarina.

Clorhidrato de metformina:

Se conocen los siguientes aspectos acerca de la metformina:

Furosemida:

La furosemida incrementa la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la metformina sin alterar su depuración renal. La metformina reduce la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la furosemida sin alterar su depuración renal.

Nifedipino:

El nifedipino incrementa la absorción, la $C_{máx}$ y el AUC de la metformina, y también su excreción urinaria. La metformina tiene efectos mínimos sobre el nifedipino.

Glibenclamida:

La glibenclamida no altera los parámetros farmacocinéticos ni farmacodinámicos de la metformina. Se han observado descensos de la $C_{máx}$ y el AUC sanguíneo de la



glibenclamida, aunque fueron muy variables. Por consiguiente, se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

Medios de contraste yodados:

La administración de productos que contengan metformina (como Galvus Met) deberá suspenderse antes del procedimiento de diagnóstico por imagen o en el momento de este y no reanudarse hasta pasadas 48 horas, y únicamente tras volver a valorar la función renal y comprobar que es estable.

Fármacos que reducen la depuración de la metformina:

El uso concomitante de fármacos que alteren los sistemas normales de transporte en los túbulos renales que participan en la eliminación renal de la metformina (p. ej., los inhibidores del transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2] o la proteína de expulsión de toxinas y fármacos [MATE], como la ranolazina, el vandetanib, el dolutegravir y la cimetidina) podría aumentar la exposición sistémica a la metformina.

Otras:

Algunos fármacos pueden disminuir la función renal y aumentar con ello el riesgo de acidosis láctica: así sucede, por ejemplo, con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) —entre ellos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa II (COX II)—, los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los diuréticos, especialmente los diuréticos del asa. Deberá vigilarse estrechamente la función renal al inicio y durante el tratamiento con estos medicamentos en combinación con productos que contienen metformina (como Galvus Met). Algunos fármacos tienden a causar hiperglucemia y pueden hacer que se pierda el control glucémico. Pertenecen a este grupo las tiazidas y otros diuréticos, los corticoesteroides, las fenotiazinas, los productos tiroideos, los estrógenos, los anticonceptivos orales, la fenitoína, el ácido nicotínico, los simpaticomiméticos, los antagonistas del calcio y la isoniazida. Se recomienda una vigilancia estrecha de la glucemia y el ajuste de la dosis de metformina cuando se administre cualquiera de estos fármacos o se suspenda dicha administración.

La intoxicación etílica aguda (sobre todo en caso de ayuno, desnutrición o insuficiencia hepática) aumenta el riesgo de acidosis láctica debido a la metformina. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar la posología, información para prescribir y declaración sucinta al presente concepto.

3.4.1.12 VENCLEXTA™

Expediente : 20139971
Radicado : 20201142628
Fecha : 26/08/2020
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10 mg de Venetoclax

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

- Venclexta® está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) que han recibido cuando menos una terapia previa.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral.

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales en pacientes con CLL previamente tratada que han tenido carga tumoral alta y han sido tratados con venetoclax. Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de venetoclax y con cada incremento de la dosis. El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un ALC $\geq 25 \times 10^9/l$) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con venetoclax. La reducción de la función renal (Crcl <80 ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anomalías de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global. El uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax.

Neutropenia

Se ha presentado neutropenia de grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con venetoclax en el estudio de combinación con rituximab (GO28667/MURANO).

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

Inmunización

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

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y administración
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión CCDS 04960620 allegado mediante radicado No. 20201142628
- Inserto versión CCDS 04960620 allegado mediante radicado No. 20201142628

Nuevas indicaciones:

Leucemia linfocítica crónica

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

VENCLEXTA™ está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que han recibido cuando menos una terapia previa.

Leucemia mieloide aguda

Venetoclax en combinación con azacitidina está indicado para pacientes recién diagnosticados con leucemia mieloide aguda (LMA) que no son elegibles para quimioterapia intensiva.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Régimen posológico recomendado

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

Leucemia linfocítica crónica

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

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

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

Venetoclax en combinación con Obinutuzumab

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

En el Ciclo 1 Día 1, iniciar la administración de obinutuzumab con 1000 mg (la dosis puede dividirse en 100 mg y 900 mg en los Días 1 y 2, respectivamente).

Administrar 1000 mg en los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y en el Día 1 de cinco ciclos subsecuentes (total de 6 ciclos, cada 28 días).

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

Venetoclax en combinación con rituximab

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

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

Leucemia mieloide aguda

El esquema de administración de venetoclax (incluyendo el aumento progresivo) se muestra en la Tabla 2

Tabla 2. Esquema de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con LMA

Día	Dosis diaria de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3	400 mg
4 y en adelante	400 mg cuando la administración se realice en combinación con un agente hipometilante

El agente hipometilante se debe iniciar el día 1 del ciclo 1.

Azacitidina se debe administrar a 75 mg/m² por vía intravenosa o subcutánea los días 1 a 7 de cada ciclo de 28 días a partir del día 1 del ciclo 1.

La administración de venetoclax se debe interrumpir según sea necesario para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y la recuperación del conteo sanguíneo. Para obtener información adicional, consulte la información para la prescripción de azacitidina.

La administración de venetoclax en combinación con un agente hipometilante deberá continuar hasta que se presente progresión de la enfermedad o hasta que se observe toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venetoclax y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarlo, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con el esquema de administración diaria normal. Si el paciente omite una dosis y



han transcurrido más de 8 horas desde la hora de toma usual, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y deberá reanudar el esquema de administración usual al siguiente día.

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

Evaluación del riesgo y profilaxis de síndrome de lisis tumoral

Los pacientes tratados con venetoclax podrían desarrollar SLT. Consulte la sección correspondiente a continuación para ver los detalles específicos sobre el tratamiento.

Evalúe los factores específicos del paciente para determinar el nivel del riesgo de TLS y administre hidratación profiláctica y antihiperuricémicos a los pacientes antes de la primera dosis de venetoclax para reducir el riesgo de SLT.

Leucemia linfocítica crónica

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

El riesgo de TLS es continuo con base en múltiples factores, incluidas las comorbilidades, especialmente la disminución de la función renal (aclaramiento de creatinina [CrCl] <80ml/min) y carga tumoral. Es posible que la esplenomegalia contribuya al riesgo general de SLT. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax.

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

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Leucemia linfocítica crónica

La tabla 3 a continuación, describe la profilaxis recomendada para el SLT y el monitoreo durante el tratamiento con venetoclax con base en la determinación de la carga tumoral a partir de los datos de ensayos clínicos. Además, tenga en cuenta todas las comorbilidades del paciente para emplear la profilaxis y el monitoreo adecuados para manejar el riesgo, ya sea de manera ambulatoria o en el hospital.

Tabla 3. Profilaxis recomendada para el TLS con base en la carga tumoral de pacientes con LLC

Carga tumoral	Profilaxis	Monitoreo de la bioquímica sanguínea ^{c,d}
---------------	------------	---



		Hidratación ^a	Antihiperuricémicos ^b	Ajuste y frecuencia de las evaluaciones
Baja	Todos los LN <5 cm Y ALC <25 x10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L)	Alopurinol	Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: Antes de la dosis
Media	Cualquier LN 5 cm a <10 cm O ALC ≥25 x10 ⁹ /L	Oral (1.5-2 L) y considerar hidratación adicional por vía intravenosa	Alopurinol	Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: considere la hospitalización para los pacientes con CrCl <80ml/min; consulte a continuación para el monitoreo en el hospital
Alta	Cualquier LN ≥10 cm O ALC ≥25 x10 ⁹ /L Y cualquier LN ≥5 cm	Oral (1.5-2 L) e intravenosa (150-200 ml/h según se tolere)	Alopurinol; considerar rasburicasa si el ácido úrico basal se eleva	En hospital <ul style="list-style-type: none"> Para la primera dosis de 20 mg y 50 mg: antes de la dosis, 4, 8, 12 y 24 horas Ambulatorio <ul style="list-style-type: none"> Para dosis posteriores con aumento progresivo: antes de la dosis, 6 a 8 horas, 24 horas
<p>ALC = recuento absoluto de linfocitos; CrCl = aclaramiento de creatinina; LN = ganglio linfático. ^aIndique a los pacientes beber agua a diario iniciando 2 días antes y a lo largo de la fase de aumento progresivo de la dosis, específicamente antes y durante los días de la administración al inicio y en cada incremento posterior de la dosis. Administre hidratación intravenosa a cualquier paciente que no pueda tolerar la hidratación por vía oral. ^bInicie la administración de alopurinol o del inhibidor de la xantina oxidasa 2 a 3 días antes de iniciar la administración de venetoclax. ^cEvalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina); analizar en tiempo real. ^dPara pacientes en riesgo de SLT, monitoree la bioquímica sanguínea a las 6 a 8 horas y a las 24 horas en cada aumento progresivo de la dosis.</p>				

Leucemia mieloide aguda

El aumento progresivo de la dosis diaria de venetoclax es de 3 días con azacitidina (ver la Tabla 2).

Siga las medidas profilácticas señaladas a continuación:

- Todos los pacientes deberán presentar un conteo de leucocitos <25 x 10⁹/L antes de iniciar la administración de venetoclax y podría ser necesaria una citorreducción anterior al tratamiento.



- Todos los pacientes deben estar hidratados adecuadamente y recibir agentes antihiperuricémicos antes de la primera dosis de venetoclax y durante la fase de aumento progresivo.
- Evalúe la bioquímica sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) y corrija las anomalías preexistentes antes de iniciar el tratamiento con venetoclax.
- Monitoree las bioquímicas sanguíneas para detectar SLT antes de iniciar la administración, 6 a 8 horas después de la administración de cada dosis nueva durante el aumento progresivo y 24 horas después de alcanzar la dosis final.
- Para los pacientes que presenten factores de riesgo para SLT (por ejemplo, blastocitos circulantes, carga elevada de afectación leucémica de la médula ósea, niveles elevados de lactato deshidrogenasa [LDH] antes del tratamiento o reducción de la función renal) se deberán considerar medidas adicionales que incluyan intensificación del monitoreo de laboratorio y una reducción de la dosis inicial de venetoclax.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis si se presentan toxicidades.

Consulte la tabla 4 y la tabla 5 para las modificaciones recomendadas en la dosis en caso de toxicidades relacionadas con venetoclax. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas de la fase de aumento progresivo o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de TLS para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, todos o algunos niveles del esquema de aumento progresivo).

Tabla 4. Modificaciones recomendadas para la dosis de Venetoclax en caso de toxicidades^a en la LCC

Evento	Incidencia	Acción
Síndrome de lisis tumoral		
Cambios en la bioquímica sanguínea o síntomas que indiquen TLS	Cualquiera	Suspender la dosis del día siguiente. Si se resuelve dentro de 24 a 48 horas después de la última dosis, reanudar la misma dosis.
		Para cualquier cambio en la bioquímica sanguínea que necesite más de 48 horas para resolverse, reanudar a una dosis menor (ver tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y



		ADMINISTRACIÓN] Para cualquier evento de TLS clínico, ^b reanudar una dosis menor después de la resolución (ver tabla 5) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN].
Toxicidades no hematológicas:		
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	1 ^{ra} incidencia	Interrumpir venetoclax. Una vez la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis. No se requiere modificación de la dosis.
	2 ^{da} incidencia y posteriores	Interrumpir venetoclax. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la tabla 5 cuando continúe el tratamiento con venetoclax después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.
Toxicidades hematológicas:		
Neutropenia de grado 3 con infección o fiebre; o toxicidades hematológicas de grado 4 (a excepción de linfocitopenia) [ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN]	1 ^{ra} incidencia	Interrumpir venetoclax. Para reducir los riesgos de infección asociados con neutropenia, se puede administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con venetoclax si está clínicamente indicado. Una vez se haya resuelto la toxicidad a grado 1 o al nivel basal, se puede reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis.
	2 ^{da} incidencia y posteriores	Interrumpir venetoclax. Considerar el uso de G-CSF según la indicación clínica. Seguir las pautas de reducción de la dosis en la tabla 5 continuar el tratamiento con venetoclax después de la resolución. Puede ser posible una reducción mayor de la dosis según el criterio del médico.
<p>Considerar discontinuar venetoclax en pacientes que necesitan reducciones de dosis menores de 100 mg durante más de 2 semanas.</p> <p>^aLas reacciones adversas se clasificaron con base en los criterios CTCAE del NCI versión 4.0.</p> <p>^bEl TLS clínico se definió como TLS de laboratorio con consecuencias clínicas como insuficiencia renal aguda, arritmias cardíacas o muerte súbita y/o convulsiones [ver REACCIONES ADVERSAS].</p>		

Tabla 5. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

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

Leucemia mieloide aguda



Modificación de la dosis por otras toxicidades

Al final del ciclo 1 se debe evaluar la remisión. Se recomienda la evaluación de la médula ósea en ese momento y durante el tratamiento, según sea necesario, y monitorear los conteos sanguíneos con frecuencia hasta la resolución de las citopenias. La dosis de venetoclax se debe interrumpir según sea necesario para manejar las reacciones adversas o permitir la recuperación del conteo sanguíneos o, si es necesario, descontinúe venetoclax de forma permanente. En la Tabla 6 se muestran las pautas de modificación de la dosis para la neutropenia de grado 4 (ANC <500/μl) con o sin fiebre o infección o trombocitopenia de grado 4 (conteo de plaquetas <25 000/μl).

Tabla 6. Modificaciones recomendadas de la dosis para las toxicidadesa durante el tratamiento Venetoclax de LMA

Toxicidades hematológicas ^a que duran >1 semana de neutropenia de grado 4 con o sin fiebre o infección o trombocitopenia de grado 4		
Antes de alcanzar la remisión ^b	Después de alcanzar la remisión ^b	
Transfundir hemoderivados, administrar profilácticos y tratamientos antiinfecciosos según esté indicado clínicamente. En la mayoría de los casos, venetoclax y los ciclos de azacitidina no se deben interrumpir debido a las citopenias antes de alcanzar la remisión.	Retrasar el ciclo de tratamiento posterior de venetoclax y azacitidina y monitorear los conteos sanguíneos. En el caso de neutropenia, administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) si está clínicamente indicado.	
	Para la primera aparición	Para apariciones posteriores
	Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina.	Una vez que la toxicidad se haya resuelto a grado 1 o 2, reanudar la terapia con venetoclax a la misma dosis en combinación con azacitidina y reducir la duración de la administración de venetoclax en 7 días durante cada uno de los ciclos posteriores, 21 días en lugar de 28 días.
^a Las reacciones adversas se clasificaron en grados con base en los CTCAE del NCI versión 4.0.		
^b Confirmación de médula ósea de <5 % de blastocitos con citopenia.		

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

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

Para todos los pacientes, si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, seguir las recomendaciones para el manejo de interacciones medicamentosas resumidos en la Tabla 7. Monitorear más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

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

Tabla 7. Manejo de interacciones potenciales de venetoclax con inhibidores de la CYP3A



Inhibidores	Inicio y fase incremental		Dosis diaria (después de la fase de aumento progresivo) ^a
Inhibidor potente de la CYP3A	LCC	Contraindicado	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos.
	LMA	Día 1 - 10 mg Día 2 - 20 mg Día 3 - 50 mg Día 4 - 100 mg o menos	
Inhibidor moderado de la CYP3A	Reducir la dosis de venetoclax en al menos un 50%		

^a En los pacientes con LLC, evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reducir la dosis de venetoclax como se describe en la Tabla 5.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

Disminución de la función renal

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

Si bien el deterioro renal severo (CrCl ≥15 ml/min y <30 ml/min) no afectó la farmacocinética de venetoclax en 6 pacientes con LMA, la experiencia clínica es limitada y no se ha determinado una dosis recomendada para pacientes con deterioro renal severo (CrCl <30 ml/min) o pacientes con diálisis.

Es posible que los pacientes con función renal reducida (CrCl <80 ml/min) requieran profilaxis y un monitoreo más intensivo para reducir el riesgo de SLT al iniciar tratamiento con Venetoclax.

Disminución de la función hepática

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

Se recomienda una reducción de la dosis en un 50% durante el tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática severa; monitorear a estos pacientes más estrechamente para detectar signos de toxicidad.

Nuevas contraindicaciones:

En los pacientes con LLC, el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Nuevas precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral



Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales e insuficiencia renal con requerimiento de diálisis, en pacientes tratados con venetoclax.

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

El riesgo de TLS es continuo con base en múltiples factores, incluyendo las comorbilidades (especialmente reducción de la función renal), carga tumoral y esplenomegalia en la LLC. Se deberá evaluar el riesgo en todos los pacientes, y estos deberán recibir profilaxis apropiada para TLS, incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitorear la bioquímica sanguínea y manejar las anomalías de manera oportuna. Emplear medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global. Interrumpir la dosificación de ser necesario; cuando se reanude venetoclax, seguir las pautas de modificación de la dosis.

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

Neutropenia

En los pacientes con LLC, se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes tratados con Venetoclax en estudios de combinación.

En los pacientes con LMA, la neutropenia de Grado 3 o 4 es frecuente antes del inicio del tratamiento. Los conteos de neutrófilos pueden empeorar con venetoclax en combinación con un agente hipometilante como azacitidina. La neutropenia puede reaparecer con los ciclos subsecuentes de terapia. Monitorear los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Infección seria

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

Inmunización

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

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos sobre LLC

CLL14

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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

La Tabla 8 proporciona las reacciones adversas reportadas en CLL14. Las reacciones adversas se presentan a continuación por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, tasa y frecuencia. Se definen las siguientes categorías de frecuencia: reacciones muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) y de frecuencia desconocida (no estimable a partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más alta en todos los grados o $\geq 2\%$ más alta para el Grado 3 o 4 en pacientes tratados con [venetoclax] más obinutuzumab en comparación con aquellos tratados con obinutuzumab más clorambucilo.

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

*Incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia (17%), neutropenia febril (6%), linfocitopenia (1%)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (19%), estreñimiento (13%), vómito (10%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (15%)

Trastornos de infecciones e infestaciones: neumonía (8%), infección de vías respiratorias altas (8%), infección de vías urinarias (5%), sepsis (4%)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperuricemia (4%), hiperpotasemia (2%), hiperfosfatemia (2%), hipocalcemia (1%), síndrome de lisis tumoral (1%)

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre (3%)

a Incluye los siguientes términos: sepsis, choque séptico, urosepsis.

MURANO (GO28667)



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

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debido a eventos adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia. La Tabla 9 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 9. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue $\geq 5\%$ más alta (todos los grados) o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) en pacientes tratados con venetoclax más rituximab en comparación con aquellos tratados bendamustina más rituximab

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

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

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

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



Experiencia en estudios clínicos en LMA

VIALE-A

La seguridad de venetoclax en combinación con azacitidina (N = 283) versus placebo con azacitidina (N = 144) se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, en pacientes con LMA recién diagnosticada. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la Sección de estudios clínicos.

La mediana de la duración del tratamiento fue de 7.6 meses (intervalo: <0.1 a 30.7 meses) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.3 meses (intervalo: 0.1 a 24.0 meses) en el brazo de placebo con azacitidina.

La mediana del número de ciclos de azacitidina fue de 7.0 (intervalo: 1.0 a 30.0) en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina y de 4.5 (intervalo: 1.0 a 26.0) en el brazo de placebo con azacitidina.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 83 % de los pacientes, siendo las más frecuentes (≥ 5 %) neutropenia febril (30 %), neumonía (23 %) y sepsis (16 %). En el brazo de placebo con azacitidina, se informaron reacciones adversas serias en el 73 % de los pacientes.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con venetoclax en el 24 % de los pacientes, la reducción de la dosis de venetoclax en el 2 % y la interrupción de la dosis de venetoclax en el 72 %.

Entre los pacientes que alcanzaron la depuración de la leucemia en la médula ósea, el 53 % se sometió a interrupciones de la dosis por ANC <500/ul. En el brazo de placebo con azacitidina, las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento con placebo en el 20 % de los pacientes, la reducción de la dosis de placebo en el 4 % y la interrupción de la dosis de placebo en el 57 %.

En el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina, ningún evento condujo a la discontinuación de venetoclax en ≥ 5 % de los pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 %) que condujeron a las interrupciones de la dosis de venetoclax en el brazo de venetoclax en combinación con azacitidina fueron neutropenia febril (20 %), neutropenia (20 %), neumonía (14 %), trombocitopenia (10 %) y sepsis (8 %). En el brazo de placebo con azacitidina, la reacción adversa más frecuente (> 5 %) que condujo a la interrupción de la dosis de placebo fueron neumonía (14 %), neutropenia (10 %) y sepsis (6 %).

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 7 % (21/283) y del 15 % (43/283), respectivamente.

En la Tabla 10 se proporcionan las reacciones adversas informadas en VIALE-A.

Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas corporales del MedDRA, la tasa y la frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos indeseables se presentan en orden de índice decreciente.

Tabla 10. Incidencia de reacciones adversas frecuentes (≥ 10 %) informadas con ≥ 5 % mayor (todos los grados) o ≥ 2 % mayor (grado ≥ 3) en pacientes tratados con venetoclax + azacitidina en comparación con placebo + azacitidina



Reacción adversa por sistema corporal	Todos los grados Frecuencia	VENCLEXTA + azacitidina (N = 283)		Placebo + azacitidina (N = 144)	
		Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Trombocitopenia ^a	Muy frecuente	51	48	41	38
Neutropenia ^b	Muy frecuente	45	45	30	28
Neutropenia febril	Muy frecuente	42	42	19	19
Anemia ^c	Muy frecuente	28	26	21	20
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	Muy frecuente	44	2	35	<1
Diarrea	Muy frecuente	41	5	33	3
Vómito	Muy frecuente	30	2	23	<1
Estomatitis	Muy frecuente	12	<1	6	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración					
Fatiga	Muy frecuente	21	3	17	1
Astenia	Muy frecuente	16	4	8	<1
Infecciones e infestaciones					
Sepsis ^d	Muy frecuente	18	18	14	14
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Disminución del apetito	Muy frecuente	25	4	17	<1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia	Muy frecuente	12	<1	5	0
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos/síncope ^e	Muy frecuente	19	4	8	1
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Disnea	Muy frecuente	13	3	8	2
Trastorno vascular					
Hemorragia ^f	Muy frecuente	38	10	37	6
Hipotensión	Muy frecuente	10	5	6	3

^aIncluye trombocitopenia y disminución del conteo de plaquetas.
^bIncluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
^cIncluye anemia y disminución de la hemoglobina.
^dIncluye sepsis, sepsis por *Escherichia*, choque séptico, bacteriemia, sepsis estafilocócica, sepsis por *Klebsiella*, sepsis por *Pseudomona*, urosepsis, sepsis bacteriana, sepsis por *Candida*, sepsis por *Clostridium*, sepsis enterocócica, sepsis fúngica, sepsis neutropénica, sepsis estreptocócica.
^eIncluye vértigo, mareos, síncope, presíncope.
^fIncluye múltiples términos; epistaxis, petequias y hematomas que se produjeron en ≥5 % de los pacientes.

A continuación, se presentan otras reacciones adversas (todos los grados) informadas en el brazo de venetoclax + azacitidina:

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal (11 %)

Trastornos hepato biliares: colecistitis/colelitiasis (4 %)

Infecciones e infestaciones: neumonía (34 %), infección de las vías urinarias (9 %)

Investigaciones: aumento de la bilirrubina en sangre (7 %), disminución de peso (13 %)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipotasiemia (29 %), síndrome de lisis tumoral (1 %).

Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza (11%).

a Incluye los siguientes términos: colecistitis aguda, colelitiasis, colecistitis, colecistitis crónica.

b Incluye los siguientes términos: neumonía, infección pulmonar, aspergilosis broncopulmonar, neumonía fúngica, neumonía por *Klebsiella*, neumonía atípica, neumonía



viral, derrame pleural infeccioso, neumonía por *Haemophilus*, neumonía neumocócica, neumonía viral sincitial respiratoria, micosis pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis.

Venetoclax en combinación con azacitidina

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 30 %) de cualquier grado fueron náuseas (64 %), diarrea (61 %), trombocitopenia/disminución del conteo de plaquetas (54 %), neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos (46 %), hipopotasemia (35 %), neutropenia febril (39 %), vómito (38 %), fatiga (36 %) y neumonía (38 %).

Se reportaron eventos adversos serios en 77 % de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes (≥ 5 %) fueron neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron discontinuaciones de venetoclax debidos a eventos adversos en 25 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la discontinuación del fármaco con mayor frecuencia (≥ 2 %) fueron las de neutropenia febril y neumonía.

Se presentaron interrupciones de la dosis de venetoclax debidos a eventos adversos en 68 % de los pacientes. Las reacciones adversas que causaron la interrupción de la administración con mayor frecuencia (≥ 5 %) fueron las de neutropenia febril, neutropenia/disminución del conteo de neutrófilos y neumonía.

Se presentaron reducciones de la dosis de venetoclax debido a reacciones adversas en 1% de los pacientes.

La reducción de la dosis se produjo en 1 paciente debido a la disminución del conteo de neutrófilos.

Las tasas de mortalidad a los 30 y 60 días observadas con venetoclax en combinación con azacitidina fueron del 2.4 % (2/84) y del 8.3 % (7/84), respectivamente.

a Incluye los siguientes términos: neumonía, consolidación pulmonar, neumonía fúngica.

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

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

Leucemia linfocítica crónica

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

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

MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que se incluyó a 77 de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección



“Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de [venetoclax]. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anomalías de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

CLL14

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

Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

En el estudio aleatorizado de Fase III (VIALE-A) con venetoclax en combinación con azacitidina, la incidencia de SLT fue del 1.1 % (3/283, 1 SLT clínico). Los estudios requirieron la reducción del conteo de glóbulos blancos a $<25 \times 10^9/L$ antes del inicio de venetoclax y un esquema de aumento progresivo de la dosis además de la profilaxis estándar y las medidas de monitoreo. Todos los casos de SLT se produjeron durante el aumento progresivo de la dosis.

Neutropenia

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

Leucemia linfocítica crónica

MURANO

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

CLL14

En el estudio CLL14, se reportó neutropenia (todos los grados) en 58% de los pacientes en el brazo de venetoclax + obinutuzumab. El 41% experimentaron interrupción de la dosis, el 13% tuvieron reducción de la dosis y 2% discontinuaron venetoclax debido a neutropenia.

Se reportó neutropenia grado 3 en 25% de los pacientes y neutropenia grado 4 en 28% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia grado 3 o 4 fue 22 días (intervalo: 2 a 363 días). Se reportaron las siguientes complicaciones de neutropenia en el brazo de venetoclax + obinutuzumab contra el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente: neutropenia febril 6% contra 4%, grado ≥ 3 infecciones 19% contra 16% e infecciones serias 19% contra 14%.



Leucemia mieloide aguda

VIALE-A

En el estudio VIALE-A se informó neutropenia de grado ≥ 3 en el 45 % de los pacientes. Los siguientes se informaron en el brazo de venetoclax + azacitidina versus el brazo de placebo + azacitidina, respectivamente: neutropenia febril 42 % versus 19 %, infecciones de grado ≥ 3 64 % versus 51 % e infecciones serias 57 % versus 44 %.

Nuevas interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La coadministración de ketoconazol incrementó la Cmax de venetoclax en un 130% y el ABC ∞ en un 540%.

La coadministración de ritonavir incrementó la Cmax de venetoclax en un 140% y el ABC en un 690%.

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

Para pacientes requiriendo el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) o inhibidores moderados de la CYP3A (por ej. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, dronedarona, fluconazol, verapamilo) administrar la dosis de venetoclax de acuerdo con la Tabla 7. Monitorear a los pacientes más cercanamente buscando signos de toxicidades de venetoclax.

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

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

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

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

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

Inductores de CYP3A

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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Azitromicina

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

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

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

Sustratos de P-gp

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

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:

Explicar si el efecto en la variable primaria es debido a los resultados en los pacientes mayores de 75 años, dado que, en el análisis de subgrupo, en los pacientes menores de 75 años no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Explicar si esto puede ser debido a que algunos pacientes, por ejemplo, los mayores de 75 años, podrían beneficiarse de quimioterapia intensiva, lo que haría que el comparador azacitidina+ placebo no fuera el más apropiado para una proporción considerable de pacientes incluidos en el estudio VIALE-A.

Explicar cómo las diferencias en efectos adversos serios y no serios que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo azacitidina+venetoclax en comparación con los que solo recibieron azacitidina en el estudio VIALE-A, no se manifiestan en las evaluaciones de calidad de vida, teniendo en consideración una esperanza de vida relativamente corta y la administración de tratamiento en ciclos de 28 días.

Explicar las diferencias en los desenlaces reportados en el ensayo clínico VIALE-A comparados con los resultados reportados (sobrevida global, remisión completa) por Winters et al. (2020) de pacientes tratados en vida real.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. INFLUVAC® TETRA

Expediente : 20146427
Radicado : 20201166140
Fecha : 16/09/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco! S.A.S.

Composición:

Cada 0,5mL contiene:



- Hemaglutinina de la cepa A/MICHIGAN/45/2015 (H1N1) PDM09-like strain(A/SINGAPORE/GP1908/2015, IVR-180) 15 ug
- Hemaglutinina de la cepa A/SINGAPORE/INFIMH-16-0019/2016(H3N2)-like strain (A/SINGAPORE/INFIMH16-0019/2016, NIB-104) 15 ug
- Hemaglutinina de la cepa B/PHUKET/3073/2013-like strain (B/PHUKET/3073/2013, WILD TYPE) 15 ug
- hemaglutinina de la cepa B/BRISBANE/60/2008-like strain (B/BRISBANE/60/2008, WILD TYPE). 15 ug

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis de la influenza, especialmente en personas que están en mayor riesgo de complicaciones asociadas. Indicado para adultos (de 18 años o más). Inluvac® Tetra debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

La vacunación se recomienda especialmente para las siguientes categorías de pacientes, dependiendo de las políticas nacionales de inmunización:

- Personas de 65 años o más, sin importar su estado de salud.
- Adultos con trastornos crónicos de los sistemas pulmonares o cardiovasculares incluida el asma.
- Adultos con enfermedades metabólicas crónicas como la diabetes mellitus.
- Adultos con insuficiencia renal crónica.
- Adultos con inmunodeficiencia por enfermedad, medicación con inmunosupresores (por ejemplo, citostáticos o corticoesteroides) o radioterapia.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Reacción alérgica a la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza. Hipersensibilidad a los principios activos, o a alguno de los excipientes del producto, o a cualquier componente que pudiera estar presente en trazas tal como huevos (ovoalbúmina, proteínas de pollo), formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio, polisorbato 80 o gentamicina. Se pospondrá la inmunización en pacientes con enfermedad febril o infección aguda.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión CCDS000649 Versión 7 allegado mediante radicado No. 20201166140
- Información para Prescribir versión CCDS000649 Versión 7 allegado mediante radicado No. 20201166140

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de la influenza; especialmente en pacientes que están en mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Inluvac® Tetra está indicada para adultos y niños desde los 3 años de edad. Inluvac® Tetra debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

La vacunación es recomendada especialmente para las siguientes categorías de pacientes, dependiendo de las políticas de vacunación nacional:

- Personas de 65 o más años de edad, sin importar su estado de salud.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Adultos y niños desde los 3 años de edad con trastornos crónicos de los sistemas pulmonar o cardiovascular, incluida asma.
- Adultos y niños desde los 3 años de edad con enfermedades metabólicas crónicas tales como diabetes mellitus.
- Adultos y niños desde los 3 años de edad con disfunción renal crónica.
- Adultos y niños desde los 3 años de edad con inmunodeficiencias debido a enfermedad o medicamentos inmunosupresores (por ejemplo, citostáticos o corticoesteroides) o radioterapia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología:

Adultos: 0,5 ml.

Población pediátrica:

Niños desde 3 a 17 años: 0,5 ml.

Niños menores de 9 años, que no han sido previamente vacunados con una vacuna estacional de la gripe: se debe administrar una segunda dosis de 0,5 ml tras un intervalo mínimo de 4 semanas.

Niños menores de 3 años: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Influvac® Tetra en niños dentro de este grupo etario.

Método de Administración:

La vacunación debe realizarse mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda. Deben tomarse precauciones antes de manipular o administrar el medicamento.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Inserto versión CCDS000649 Versión 7 allegado mediante radicado No. 20201166140**
- **Información para Prescribir versión CCDS000649 Versión 7 allegado mediante radicado No. 20201166140**

Nuevas indicaciones:

Profilaxis de la influenza; especialmente en pacientes que están en mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Influvac® Tetra está indicada para adultos y niños desde los 3 años de edad. Influvac® Tetra debe utilizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

La vacunación es recomendada especialmente para las siguientes categorías de pacientes, dependiendo de las políticas de vacunación nacional:

- **Personas de 65 o más años de edad, sin importar su estado de salud.**
- **Adultos y niños desde los 3 años de edad con trastornos crónicos de los sistemas pulmonar o cardiovascular, incluida asma.**
- **Adultos y niños desde los 3 años de edad con enfermedades metabólicas crónicas tales como diabetes mellitus.**
- **Adultos y niños desde los 3 años de edad con disfunción renal crónica.**

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Adultos y niños desde los 3 años de edad con inmunodeficiencias debido a enfermedad o medicamentos inmunosupresores (por ejemplo, citostáticos o corticoesteroides) o radioterapia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología:

Adultos: 0,5 ml.

Población pediátrica:

Niños desde 3 a 17 años: 0,5 ml.

Niños menores de 9 años, que no han sido previamente vacunados con una vacuna estacional de la gripe: se debe administrar una segunda dosis de 0,5 ml tras un intervalo mínimo de 4 semanas.

Niños menores de 3 años: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Inluvac® Tetra en niños dentro de este grupo etario.

Método de Administración:

La vacunación debe realizarse mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda.

Deben tomarse precauciones antes de manipular o administrar el medicamento.

Así mismo, la Sala le recuerda que debe presentar la actualización de las cepas empleadas en la vacuna de acuerdo con lo establecido por la OMS para el periodo 2020-2021.

3.4.2.2 PRALUENT® 150 mg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20097020
Radicado : 20201158528
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 150mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

PRALUENT® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con:

-Hipercolesterolemia familiar heterocigota.

-Enfermedad cardiovascular aterosclerótica Manifiesta (ECVAS manifiesta) quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas. El efecto de Praluent no ha sido establecido en la morbimortalidad cardiovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)



Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes. Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Praluent versión CCDS V.5_LRC 06-Apr-2018 + CCDS V.6_LRC 13-June-2018 + CCDS V.7_LRC 20-June-2019. Revisión local: Mayo 2020 allegado mediante radicado No. 20201158528
- Información para prescribir Praluent versión CCDS V.5_LRC 06-Apr-2018 + CCDS V.6_LRC 13-June-2018 + CCDS V.7_LRC 20-June-2019. Revisión local: Mayo 2020 allegado mediante radicado No. 20201158528

Nuevas indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Prevención de eventos cardiovasculares:

Praluent está indicado para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y angina inestable que requiere hospitalización en adultos con enfermedad cardiovascular establecida.

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Se ha reportado angioedema en el marco de post-comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$;

Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$;

Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$;

Muy rara $< 0,01\%$;

No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad.

En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 2 - Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES



Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad	
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i>		Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito		Urticaria Eczema numular	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Reacciones en la zona de inyección**			

* Incluyendo dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea, estornudos.

** Incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3,8% alirocumab, 2,1% placebo).

Reacciones alérgicas generales

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios.

Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16,6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7,9% en el grupo placebo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones alternadas de placebo para mantener el cegamiento con respecto a la frecuencia de inyección.



Excluyendo las reacciones en el sitio de inyección (RSI) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de RSI fue del 11,8%. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C

Aunque las consecuencias adversas de niveles muy bajos de LDL-C no se identificaron en ensayos con alirocumab, los efectos a largo plazo de niveles muy bajos de LDL-C son desconocidos. En estudios genéticos publicados, así como en ensayos clínicos y de observación con terapias hipolipemiantes, se ha asociado un mayor riesgo de aparición de diabetes con niveles más bajos de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50). Los MACE [eventos adversos cardiovasculares mayores ("MACE+", es decir: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización)], confirmados mediante adjudicación, se reportaron en 52 de los 3182 pacientes (1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

En los análisis finales predefinidos del estudio LONG TERM, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (5,1 %) del grupo de placebo; Los MACE+ confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91 (IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para MACE+, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti-medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedicamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen



las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150 mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

- Sensación parecida a la gripe.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
- Angioedema

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, en la que considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de la mortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivocada de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La Sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar el posible resultado en cuanto a reducción cardiovascular y disminución de la mortalidad no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente per sé que lo requiere como hipolipemiante se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Se ha reportado angioedema en el marco de post-comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Muy frecuente $\geq 10\%$;

Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$;

Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;

Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$;

Muy rara $< 0,01\%$;

No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior y prurito.



Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad.

En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 2 - Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES

Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad	
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i>		Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito		Urticaria Eczema numular	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Reacciones en la zona de inyección**			

* Incluyendo dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea, estornudos.

** Incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3.8% alirocumab, 2.1% placebo).

Reacciones alérgicas generales:

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios.

Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas:

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16,6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7,9% en el grupo placebo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones alternadas de placebo para mantener el cegamiento con respecto a la frecuencia de inyección.

Excluyendo las reacciones en el sitio de inyección (RSI) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de RSI fue del 11,8%. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C:

Aunque las consecuencias adversas de niveles muy bajos de LDL-C no se identificaron en ensayos con alirocumab, los efectos a largo plazo de niveles muy bajos de LDL-C son desconocidos. En estudios genéticos publicados, así como en ensayos clínicos y de observación con terapias hipolipemiantes, se ha asociado un mayor riesgo de aparición de diabetes con niveles más bajos de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV):

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50). Los MACE [eventos adversos cardiovasculares mayores ("MACE+", es decir: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización)], confirmados mediante adjudicación, se reportaron en 52 de los



3182 pacientes (1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

En los análisis finales predefinidos del estudio LONG TERM, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (5,1 %) del grupo de placebo; Los MACE+ confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91 (IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para MACE+, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

Mortalidad por todas las causas:

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA):

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti-medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedicamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150 mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

- **Sensación parecida a la gripe.**
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- **Angioedema**

Por último, la Sala considera que debe ajustar el inserto e información para prescribir al presente concepto.

3.4.2.3 TYPHIM VI

Expediente : 41360
Radicado : 20201143571
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 0,02500mg de Polisacárido capsular VI purificado de Salmonella typhi

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Este medicamento es una vacuna recomendada para la prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años. Typhim VI está destinada a los viajeros que se dirigen a zona de endemia, a los emigrantes, al personal de salud y a los militares.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o al formaldehído (que puede estar presente en cada dosis como restos debido a su uso durante la fabricación). Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda.

Precauciones: No inyectar por vía intravascular: verificar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la Salmonella typhi pero no ofrece protección contra las bacterias Salmonella paratyphi A o B. En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos. Es preferible diferir la vacunación en caso de fiebre, enfermedad aguda o enfermedad crónica evolutiva. Advertencias: no inyectar por vía intravascular: verificar que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo. Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la Salmonella typhi pero no ofrece protección contra las bacterias Salmonella paratyphi A o B. En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos. Es preferible diferir la vacunación en caso de fiebre, enfermedad aguda o enfermedad crónica evolutiva.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Typhim Vi junio 2019 Versión revisión local 11/2019 allegado mediante radicado 20201143571
- Información para prescribir Typhim Vi junio 2019 Versión revisión local 11/2019 allegado mediante radicado 20201143571

Nuevas indicaciones:

Inserto:

¿QUÉ ES TYPHIM Vi, solución inyectable en jeringa precargada Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Clase farmacoterapéutica: vacunas bacterianas, código ATC: J07AP03

Este medicamento es una vacuna.

Las vacunas se utilizan para protegerle contra las enfermedades infecciosas.

Esta vacuna ayuda a proteger a los adultos y a los niños mayores de 2 años contra la fiebre tifoidea.

La fiebre tifoidea está causada por una bacteria: *Salmonella typhi*. Los síntomas principales son fiebre elevada (40°C), dolores de cabeza, insomnios, vértigos, epistaxis (sangrado por la nariz), anorexia (pérdida del apetito), náuseas, diarrea y trastornos de conciencia.

Cuando usted o su hijo/a reciben una inyección de TYPHIM Vi, las defensas naturales de su cuerpo crean una protección contra la infección causada por esta bacteria.

TYPHIM Vi está indicada para viajeros que se dirigen a zonas de endemia (zona en la que enfermedad está presente y afecta a una gran parte de la población), los emigrantes, el personal de salud y los militares.

RCP/IPP:

Indicaciones terapéuticas

Prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años, y en particular, en los viajeros que se dirigen a zonas de endemia, los emigrantes, el personal de salud y los militares.

Nueva dosificación / grupo etario:

Inserto:

¿CÓMO USAR TYPHIM Vi, solución inyectable en jeringa precargada?

Posología

Reservado al adulto y al niño mayor de 2 años.

Una sola dosis (0,5 mL) de vacuna es suficiente

Si se mantiene la exposición al riesgo se practicará una revacunación cada 3 años.

Uso en niños y adolescentes

El esquema de vacunación es el mismo en el niño y en el adulto.

Forma de administración

Esta vacuna le será administrada por un profesional de la salud en un músculo o por debajo de la piel.

Esta vacuna no debe administrarse nunca en un vaso sanguíneo.

Si usted o su hijo/a usan más TYPHIM Vi del que deben

No aplica.

Si usted o su hijo/a olvidan usar TYPHIM Vi

Acta No. 21 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No aplica.

Si usted o su hijo/a interrumpen el tratamiento con TYPHIM Vi
No aplica.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

RCP/IPP:

Posología y forma de administración

Posología

Reservado al adulto y al niño mayor de 2 años.

Una sola inyección asegura la protección. Si la exposición al riesgo se mantiene y en función del nivel de exposición, se practicará una segunda vacunación cada 2 a 3 años.

Población pediátrica

El esquema de vacunación es el mismo en el niño y en el adulto.

Forma de administración

Vía intramuscular o subcutánea

Nuevas contraindicaciones:

Inserto:

¿Qué necesita saber antes de empezar a usar TYPHIM Vi, solución inyectable en jeringa precargada?

No use TYPHIM Vi:

- si usted o su hijo/a son alérgicos (hipersensibles) al principio activo, a alguno de los componentes contenidos en TYPHIM Vi, al formaldehído o a la caseína (usadas durante la fabricación de la vacuna y que pueden estar presentes en ella en pequeñas cantidades).
- si usted o su hijo/a están enfermos con una temperatura elevada. La vacunación debe retrasarse hasta después de la curación.

RCP/IPP:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a uno de los excipientes, al formaldehído o a la caseína (que pueden estar presentes en cada dosis como restos debido a su uso durante la fabricación). Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Inserto:

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero/a antes de empezar a usar TYPHIM Vi, solución inyectable en jeringa precargada.

- Esta vacuna protege contra la bacteria de la fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*) pero no contra las bacterias parientes (*Salmonella paratyphi* A o B) ni las salmonellas no tifoideas.
- Si usted o su hijo/a tienen un sistema inmunitario debilitado debido a: o Corticoides, medicamentos citotóxicos, radioterapia u otros tratamientos susceptibles de debilitar su sistema inmunitario: su médico quizá espere a que termine el tratamiento.

o Infección por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana) o cualquier otra enfermedad que debilite su sistema inmunitario: se recomienda que se le administre la vacuna a pesar de que quizá no le proteja tan bien como en una persona que tenga un sistema inmunitario normal.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Si usted o su hijo padecen de hemofilia o si tienen hematomas o sangran fácilmente.
- Se pueden producir desmayos (sobre todo en los adolescentes) después, o incluso antes, de cualquier inyección con una aguja. Por eso, informe a su médico o enfermero/a si usted o su hijo/a se han desmayado durante una inyección previa.

Niños

Esta vacuna no está indicada para los niños de menos de 2 años ya que no es lo suficientemente eficaz.

RCP/IPP:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No inyectar por vía intravascular:

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la *Salmonella typhi* pero no ofrece protección contra las bacterias *Salmonella paratyphi A* o *B* ni contra salmonellas no tifoideas.

La inmunogenicidad de TYPHIM Vi puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En los sujetos que sufren trombocitopenia o trastornos de coagulación, la inyección se realizará por vía subcutánea.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso, raro, de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Población pediátrica

En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos.

Nuevas reacciones adversas:

Inserto:

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE TYPHIM VI?

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

Reacciones alérgicas graves:

Reacciones anafilácticas, anafilactoides, incluyendo el shock que pueden incluir uno o varios de los síntomas siguientes:

- o urticaria, erupciones cutáneas,
- o hinchazón del rostro y/o del cuello,
- o dificultades para respirar, coloración azul de la lengua o los labios,

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o tensión arterial baja, frecuencia cardíaca rápida o pulso débil, enfriamiento de la piel, vértigo y potencialmente desmayo.

Cuando aparecen estos signos o síntomas, suele ocurrir muy rápidamente después de la inyección cuando la persona se encuentra todavía en el centro médico o en el consultorio.

Si aparece alguno de estos síntomas después de haber abandonado el lugar donde ha recibido la vacuna, acuda INMEDIATAMENTE a un médico.

Otros eventos adversos

La mayoría de las reacciones adversas aparecieron en los 3 días siguientes a la vacunación. Con frecuencia, los efectos se solucionaron de manera espontánea en 1 a 3 días posteriores a su aparición. Se han señalado con las frecuencias siguientes:

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

- Dolor en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección (eritema) (1), hinchazón /edema en el lugar de la inyección (1) endurecimiento en el lugar de la inyección (induración)1),
- Dolor de cabeza (cefaleas) (1),
- Dolores musculares (mialgias),
- Sensación de malestar general (2),
- Fatiga (2), debilidad inhabitual (astenia) (2).

Frecuentes: puede afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- Fiebre (3).

Poco frecuentes: puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- Picores en el lugar de la inyección (prurito en el lugar de la inyección) (4).

Frecuencia indeterminada: no puede estimarse en base a los datos disponibles

- Enfermedad sérica: dolores articulares, erupciones cutáneas, hinchazón de los ganglios linfáticos y sensación de malestar general.

Cuando estos síntomas aparecen, es en general 2-4 semanas después de haber recibido la vacuna.

- Desmayo en respuesta a una inyección (síncope vasovagal)
- Tos, silbido, molestia respiratoria (asma).
- Náuseas, vómitos, diarreas, dolores en el vientre (dolores abdominales).
- Erupciones que, en ocasiones, se hinchan y pican (prurito, erupciones cutáneas, urticaria).
- Dolores en las articulaciones (artralgia).

(1) Frecuentes en los adultos,

(2) Frecuentes en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad),

(3) No se ha informado en los adultos,

(4) No se ha informado en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad).

Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo/a experimentan cualquier tipo de efecto adverso, comunique a su médico, farmacéutico o enfermero/a, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este inserto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación local.



Perú: La notificación de eventos adversos debe realizarse por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <https://www.sanofi.com.pe/es/contacto> Al comunicar los efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

RCP/IPP:

Reacciones adversas

A. Resumen del perfil de tolerancia

Más de 15000 personas han recibido TYPHIM Vi (en primera o segunda inyección) en el contexto de estudios clínicos. La reacción adversa más frecuente en todos los grupos de edad fue el dolor en el lugar de la inyección. En los adultos de 18 años y más, mialgias y fatiga fueron las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia. En niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) mialgias y cefaleas fueron las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia. La mayoría de las reacciones adversas aparecieron en los 3 días siguientes a la vacunación. Con frecuencia, los efectos se solucionaron de manera espontánea en 1 a 3 días posteriores a su aparición.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación son las encontradas en estudios clínicos (análisis combinado) y en la experiencia adquirida tras la comercialización por todo el mundo. El análisis combinado se realizó en 6 estudios recientes para los que el estándar de recolección de datos de seguridad fue similar y recopilaba los datos de 1532 sujetos (97 niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y 1435 adultos).

En cada clase de sistema de órganos, los eventos adversos se clasifican por su frecuencia, las reacciones más frecuentes en primer lugar según la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10\ 000$), incluyendo los casos aislados; Frecuencia indeterminada (no puede estimarse en base a los datos disponibles).

La tabla a continuación resume las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de cualquier dosis de TYPHIM Vi en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y en adultos.



Reacciones adversas	Niños y adolescentes 2 -17 años (N=97)	Adultos ≥ 18 años (N=1435)
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones anafilácticas, anafilactoides, incluyendo choque		Indeterminado*
Enfermedad sérica		Indeterminado*
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope vasovagal en respuesta a la inyección		Indeterminado*
Cefaleas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Asma		Indeterminado*
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas		Indeterminado*
Vómitos		Indeterminado*
Diarreas		Indeterminado*
Dolores abdominales		Indeterminado*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacciones de tipo alérgico como prurito, erupciones, urticaria		Indeterminado*
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos		
Artralgia		Indeterminado*
Mialgia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección		Muy frecuentes
Eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito en el lugar de la inyección	-	Poco frecuente
Hinchazón / edema / induración en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Malestar	Frecuentes	Muy frecuentes
Fiebre	Frecuentes	-
Fatiga / astenia	Frecuentes	Muy frecuentes

*informadas durante la vigilancia posterior a la comercialización

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefaleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefaleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/ grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto Typhim Vi junio 2019 Versión revisión local 11/2019 allegado mediante radicado 20201143571**

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años, y en particular, en los viajeros que se dirigen a zonas de endemia, los emigrantes, el personal de salud y los militares.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración:

Posología:

Reservado al adulto y al niño mayor de 2 años.

Una sola inyección asegura la protección. Si la exposición al riesgo se mantiene y en función del nivel de exposición, se practicará una segunda vacunación cada 2 a 3 años.

Población pediátrica:

El esquema de vacunación es el mismo en el niño y en el adulto.

Forma de administración: Vía intramuscular o subcutánea

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a uno de los excipientes, al formaldehído o a la caseína (que pueden estar presentes en cada dosis como restos debido a su uso durante la fabricación). Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

No inyectar por vía intravascular:

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la *Salmonella typhi* pero no ofrece protección contra las bacterias *Salmonella paratyphi A* o *B* ni contra salmonellas no tifoideas.

La inmunogenicidad de TYPHIM Vi puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En los sujetos que sufren trombocitopenia o trastornos de coagulación, la inyección se realizará por vía subcutánea.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso, raro, de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Población pediátrica

En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

A. Resumen del perfil de tolerancia:

Más de 15000 personas han recibido TYPHIM Vi (en primera o segunda inyección) en el contexto de estudios clínicos. La reacción adversa más frecuente en todos los grupos de edad fue el dolor en el lugar de la inyección. En los adultos de 18 años y más, mialgias y fatiga fueron las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia. En niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) mialgias y cefaleas fueron las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia. La mayoría de las reacciones adversas aparecieron en los 3 días siguientes a la vacunación. Con frecuencia, los efectos se solucionaron de manera espontánea en 1 a 3 días posteriores a su aparición.

B. Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación son las encontradas en estudios clínicos (análisis combinado) y en la experiencia adquirida tras la comercialización por todo el mundo. El análisis combinado se realizó en 6 estudios recientes para los que el estándar de recolección de datos de seguridad fue similar y recopilaba los datos de 1532 sujetos (97 niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y 1435 adultos).

En cada clase de sistema de órganos, los eventos adversos se clasifican por su frecuencia, las reacciones más frecuentes en primer lugar según la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10\ 000$), incluyendo los casos aislados; Frecuencia indeterminada (no puede estimarse en base a los datos disponibles).

La tabla a continuación resume las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de cualquier dosis de TYPHIM Vi en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y en adultos.



Reacciones adversas	Niños y adolescentes 2 -17 años (N=97)	Adultos ≥ 18 años (N=1435)
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones anafilácticas, anafilactoides, incluyendo choque		Indeterminado*
Enfermedad sérica		Indeterminado*
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope vasovagal en respuesta a la inyección		Indeterminado*
Cefaleas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Asma		Indeterminado*
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas		Indeterminado*
Vómitos		Indeterminado*
Diarreas		Indeterminado*
Dolores abdominales		Indeterminado*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacciones de tipo alérgico como prurito, erupciones, urticaria		Indeterminado*
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos		
Artralgia		Indeterminado*
Mialgia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección		Muy frecuentes
Eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito en el lugar de la inyección	-	Poco frecuente
Hinchazón / edema / induración en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Malestar	Frecuentes	Muy frecuentes
Fiebre	Frecuentes	-
Fatiga / astenia	Frecuentes	Muy frecuentes

*informadas durante la vigilancia posterior a la comercialización

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefaleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefaleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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



beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Debe allegar información para prescribir actualizada en el sentido de retirar lo relacionado a la mención a la agencia regulatoria de Francia ANSM para la notificación de sospecha de reacciones adversas.

3.4.2.4 TECENTRIQ

Expediente : 20145962
Radicado : 20201143728
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada vial de 20ml contiene 1200mg Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

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

Nuevas indicaciones

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EFGR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

3. Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable (CHC) que no han recibido terapia sistémica previa.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nuevas indicaciones:

1. **TECENTRIQ®** está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2. **TECENTRIQ®**, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir **TECENTRIQ®**.

3. **Tecentriq** en combinación con **Bevacizumab**, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir/ inserto al presente concepto.

3.4.2.5 **TECENTRIQ**

Expediente : 20145962
Radicado : 20201144377
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:
Cada vial de 20ml contiene 1200mg Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes



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

Nuevas indicaciones

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

3. Tecentriq en monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico cuyos tumores expresen PD-L1 en $\geq 50\%$ de las células tumorales (CT) o $\geq 10\%$ de las células inmunitarias infiltrantes de tumores (CI), y no presenten mutación de EGFR ni translocación de ALK.

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:

Explicar las razones para haber continuado atezolizumab cuando hubo progresión de la enfermedad y no haber hecho lo mismo en los pacientes que recibieron quimioterapia, pues esta diferencia en la conducta puede explicar las diferencias en los desenlaces sin que necesariamente estas sean debidas al atezolizumab por sí mismo.

Explicar si las diferencias encontradas entre los pacientes quienes expresan los biomarcadores SP263 versus 22C3 podrían justificar limitar la indicación a quienes presentan el marcador 22C3, grupo en el cual la diferencia fue estadísticamente significativa en quienes tienen la expresión PD-L1 >50%.

Presentar el análisis de sobrevida global por separado según la expresión de PD-L1 en los tres grupos (1-5, 5-50 y >50%) y no agruparlos en >50, >5 y >1% para evitar que el efecto en los que tienen expresión mayor al 50% arrastre un resultado favorable en los otros dos grupos.

3.4.2.6 CYRAMZA® 100mg/10mL CYRAMZA® 500mg/50mL

Expediente : 20111011
Radicado : 20191247886 / 20201132526 / 20201146371
Fecha : 21/08/2020
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:
Cada mL de solución contiene Ramucirumab 10 mg

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer gástrico

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cyramza, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1.

Carcinoma hepatocelular

Cyramza como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) que tienen una alfa fetoproteína (AFP) de ≥ 400 ng / ml, después de terapia previa con sorafenib.

Contraindicaciones: (Del Registro)

El uso del producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Nuevas precauciones y advertencias

Hemorragia

Cyramza aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos graves y a veces fatales. En el estudio 1, la incidencia de sangrado grave fue del 3,4% para Cyramza y del 2,6% para placebo. En el estudio 2, la incidencia de sangrado grave fue del 4,3% para Cyramza más paclitaxel y del 2,4% para placebo más paclitaxel.

En los estudios 1 y 2 no se incorporaron pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINES); por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con Cyramza que reciben AINES.

En el estudio 3, la incidencia de sangrado grave fue del 2,4% para Cyramza más docetaxel y del 2,3% para placebo más docetaxel. Pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con AINES u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran vía aérea o invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral, fueron excluidos del estudio 3; por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

En el estudio 4, la incidencia de sangrado grave fue del 2,5% para Cyramza más FOLFIRI y del 1,7% para placebo más FOLFIRI.

Interrumpir en forma permanente Cyramza en pacientes que experimenten sangrado grave. Eventos tromboembólicos arteriales

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ETAS) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos que incluyeron el 1,7% de 236 pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia por cáncer gástrico en el estudio 1. Se deberá interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que experimenten un ETA grave.

Hipertensión

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían Cyramza. En el estudio 1 la incidencia fue del 8% en pacientes que recibieron Cyramza como monoterapia en comparación con el 3% para placebo ya para las poblaciones combinadas en REACH-2 y REACH (AFP ≥ 400 ng / ml), la incidencia fue del 13% para Cyramza como monoterapia en comparación con el 4% para placebo. La incidencia fue del 15% en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel en comparación con el 3% para placebo más paclitaxel; en los pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel la incidencia fue del 6% en comparación con el 2% de placebo más docetaxel; y en los pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI la incidencia fue del 11% en comparación con el 3% para placebo más FOLFIRI.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con Cyramza. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender temporalmente la administración de Cyramza en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Interrumpir en forma permanente Cyramza en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones relacionadas a la perfusión

Antes de la institución de las recomendaciones de pre medicación en los estudios clínicos de Cyramza, se observaron RRPS en 6 de 37 pacientes (16%), que incluyeron dos eventos graves. La mayoría de las RRPS en los estudios ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de Cyramza. Los síntomas de RRPS incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRPS en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Interrumpir de inmediato y en forma permanente Cyramza en el caso de RRPS de grado 3 o 4.

Perforaciones gastrointestinales

Cyramza es un tratamiento antiangiogénico que puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En el estudio 1, 2 de 236 pacientes (0,8%) quienes recibieron Cyramza como monoterapia tuvieron perforaciones gastrointestinales. En el estudio 2, la incidencia de perforación gastrointestinal también aumentó en pacientes que recibieron Cyramza más paclitaxel (1,2%) en comparación con pacientes que recibieron placebo más paclitaxel (0,3%). En el estudio 3 la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1% para Cyramza más docetaxel y 0,3% para placebo más docetaxel. En el estudio 4, la incidencia de perforación gastrointestinal fue del 1,7% para Cyramza más FOLFIRI y 0,6% para placebo más FOLFIRI. Interrumpir en forma permanente la administración de Cyramza en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Deterioro de la cicatrización de heridas

El deterioro de la cicatrización de heridas puede producirse con anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. No se ha estudiado Cyramza en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Cyramza, un tratamiento antiangiogénico, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. Interrumpir el tratamiento con Cyramza en pacientes con deterioro de la cicatrización de heridas.

Suspender la administración de Cyramza antes de la cirugía. Reanudar después de la intervención quirúrgica de acuerdo con el criterio médico para una adecuada cicatrización de la herida. Si el paciente presenta complicaciones de la cicatrización de heridas durante el tratamiento, interrumpir la administración de Cyramza hasta que la herida cicatrice por completo.

Deterioro hepático

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o c que recibían Cyramza como monoterapia. Se debe utilizar Cyramza en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.



Según datos combinados de seguridad de REACH-2 y REACH, pacientes con CHC con cirrosis Child-Pugh a, la encefalopatía hepática fue mayor en los pacientes que recibieron Cyramza (4.7%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0.9%)

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Se ha informado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) con una tasa <0,1% en los estudios clínicos de Cyramza. Se deberá confirmar el diagnóstico de SLPR mediante resonancia magnética nuclear (RMN) e interrumpir la administración de Cyramza en pacientes que desarrollen síntomas de SLPR. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con SLPR pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria incluyendo síndrome nefrótico

En el estudio 4, la proteinuria grave ocurrió con más frecuencia en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI en comparación con pacientes que recibieron placebo más FOLFIRI. Se reportó proteinuria grave en el 3% de los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI (incluyendo 3 casos [0,6%] de síndrome nefrótico), en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria para el desarrollo de un empeoramiento de la proteinuria durante el tratamiento con Cyramza.

Suspender Cyramza para niveles de proteína urinaria de 2 o más gramos en 24 horas. Reiniciar Cyramza a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína urinaria retorne a menos de 2 gramos en 24 horas. Interrumpir en forma permanente Cyramza para niveles de proteína urinaria mayores de 3 gramos en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción tiroidea

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con Cyramza. En el estudio 4, la incidencia de hipotiroidismo reportado como un evento adverso fue de 2,6% en los pacientes tratados con Cyramza más FOLFIRI y de 0,9% en los pacientes tratados con placebo más FOLFIRI.

Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

Uso en poblaciones especiales

Embarazo

Resumen de riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el receptor 2 del VEGF (VEGFR2) con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No hay datos disponibles acerca del uso de Cyramza en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados al medicamento. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Los antecedentes de riesgo de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para la población indicada son desconocidos. En la población general de los estados unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto.

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y fetoplacentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con Cyramza.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

Sobre la base de su mecanismo de acción, Cyramza puede causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben Cyramza y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Cyramza.

Infertilidad

Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales Cyramza puede deteriorar la fertilidad.

Uso en niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cyramza en niños menores de 18 años. En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.



Uso en ancianos

De los 563 pacientes tratados con Cyramza en dos estudios clínicos aleatorios de cáncer gástrico, el 36% tenía 65 años y más, mientras que el 7% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 1253 pacientes en el estudio 3, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron Cyramza más docetaxel en el estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36)

De los 529 pacientes que recibieron Cyramza más FOLFIRI en el estudio 4, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes

De los 316 pacientes que recibieron Cyramza en REACH-2 y REACH (pacientes con AFP ≥ 400 ng / ml), el 46% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes. De los 197 pacientes tratados con Cyramza en REACH-2, el 48% tenía 65 años o más, mientras que el 19% tenía 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal sobre la base del análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] $>$ LSN o bilirrubina total $>1,0$ - $1,5$ veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total $>1,5$ - $3,0$ veces Lsn y cualquiera AST) sobre la base del análisis farmacocinético poblacional. Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron Cyramza como monoterapia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009050 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 numeral 3.4.2.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS05JUN19 PTC v1.0 (04Dic19), allegada mediante radicado No. 20191247886
- Información para prescribir versión CDS05JUN19 PTC v1.0 (04Dic19), allegada mediante radicado No. 20191247886

Nuevas indicaciones:

Cáncer Gástrico

CYRAMZA, en combinación con paclitaxel está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado o metastásico o con adenocarcinoma de la unión

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



gastroesofágica (GEJ, por sus siglas en inglés) avanzado o metastásico, con progresión de la enfermedad posterior a la quimioterapia con fluoropirimidina o platino con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional (EF) de 0 o 1.

Carcinoma hepatocelular

CYRAMZA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés) que tienen una alfa fetoproteína (AFP) ≥ 400 ng/ml, después de terapia previa con sorafenib.

Cáncer Pulmonar de Células No-Pequeñas

CYRAMZA, en combinación con erlotinib, está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no-pequeñas metastásico (NSCLC, por sus siglas en inglés) cuyos tumores tengan deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o mutaciones por sustitución del exón 21 (L858R).

Nueva dosificación:

Posología y modo de administración

Pre medicación

-Antes de cada perfusión de CYRAMZA, pre medicar a todos los pacientes con un antihistamínico H1-intravenoso (por ej. clorhidrato de difenhidramina).

-También pre medicar con un antihistamínico H1, dexametasona (o equivalente) y acetaminofén antes de cada perfusión de CYRAMZA a los pacientes que experimentaron una reacción relacionada a la perfusión de Grado 1 o 2.

Dosis recomendada

Cáncer Gástrico

La dosis recomendada de CYRAMZA, ya sea en monoterapia o combinado con paclitaxel semanalmente, es de 8 mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, todas las perfusiones posteriores de CYRAMZA se pueden administrar durante 30 minutos. Continuar con la administración de CYRAMZA hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

-Cuando se administra combinado con paclitaxel, administrar CYRAMZA antes de la administración de paclitaxel.

-Consulte el prospecto (inserto) de paclitaxel para obtener información de dosis adicional.

Carcinoma Hepatocelular

La dosis recomendada de CYRAMZA es de 8mg/kg cada 2 semanas administrada como perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, todas las perfusiones posteriores de CYRAMZA se pueden administrar durante 30 minutos. Continuar con la administración de CYRAMZA hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de Pulmón de Células No-Pequeñas

La dosis recomendada de CYRAMZA es de 10mg/kg cada dos semanas administrada como perfusión intravenosa durante 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, todas las perfusiones posteriores de CYRAMZA se pueden administrar durante 30 minutos. Continuar con la administración de CYRAMZA hasta observar progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Consulte la información para prescribir de erlotinib para obtener información sobre la dosificación.

Modificaciones de dosis para CYRAMZA

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reduzca la dosis, suspenda la dosis, o descontinúe CYRAMZA para manejar las reacciones como se describe en la Tabla 5.

Tabla 5: Modificaciones de Dosis para CYRAMZA

Reacción Adversa	Gravedad ^a	Modificación de Dosis
Hemorragia	Grado 3 o 4	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Perforación Gastrointestinal	Todos los Grados	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Complicaciones en la Cicatrización de Heridas	Todos los Grados	- Suspender CYRAMZA durante 28 días antes de la cirugía electiva. Reanudar no antes de 28 días después de la cirugía y de que la herida esté completamente cicatrizada. - Discontinuar CYRAMZA en caso de complicaciones en la cicatrización de heridas que requieren intervención médica.
Eventos Tromboembólicos Arteriales	Todos los Grados	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Hipertensión	Hipertensión grave	Suspender CYRAMZA hasta que se controle con tratamiento médico
	Hipertensión grave que no se puede controlarse con terapia antihipertensiva	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Reacciones Relacionadas a la Perfusión (IRR por sus siglas en inglés)	Grado 1 o 2 de IRR	Reducir la velocidad de la perfusión de CYRAMZA en 50%
	Grado 3 o 4 de IRR	Descontinuar permanentemente CYRAMZA
Proteinuria	Primera aparición de niveles aumentados de proteína en orina mayores o iguales a 2 g por 24 horas	- Suspender CYRAMZA hasta que los niveles de proteína en orina sean inferiores a 2 g por 24 horas - Reanudar CYRAMZA a una dosis reducida: . Reduzca la dosis de 8 mg a 6 mg . Reduzca la dosis de 10 mg a 8 mg
	Reaparición de niveles aumentados de proteína en orina mayores a 2 g por 24 horas después de la reducción de dosis inicial	- Suspender CYRAMZA hasta que los niveles de proteína en orina sean inferiores a 2 g por 24 horas - Reanudar CYRAMZA a una dosis reducida: . Reduzca la dosis de 6 mg a 5 mg . Reduzca la dosis de 8 mg a 6 mg
	Niveles de proteína en orina mayores a 3 g por 24 horas o en el establecimiento de síndrome nefrótico	Descontinuar permanentemente CYRAMZA

^a Se utilizó de la versión 4.0 del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) para la identificación de las reacciones adversas.

Preparación y Administración

Preparación

- Inspeccionar el contenido del vial para detectar la presencia de material particulado y descoloramiento. Descartar si se identifica la presencia de material particulado o descoloramiento.
- Calcular la dosis y el volumen requerido de CYRAMZA necesarios para preparar la solución para perfusión.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Extraer el volumen requerido de CYRAMZA y luego diluir sólo con solución de cloruro de sodio inyectable al 0,9% en un envase para perfusión intravenosa hasta un volumen final de 250 mL. No usar soluciones que contengan dextrosa.
- NO AGITAR. Invertir suavemente el envase para asegurar un mezclado adecuado.
- NO diluir con otras soluciones ni infundir junto con otros electrolitos o medicamentos.
- NO CONGELAR. Conservar la solución diluida por no más de 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C o 4 horas a temperatura no mayor a 30°C.
- Descartar cualquier porción no utilizada de CYRAMZA.

Administración

- Inspeccionar visualmente la solución diluida para detectar la presencia de material particulado y descoloramiento antes de la administración. Descartar si se identifica material particulado o descoloramiento.
- No administrar CYRAMZA como push o bolo intravenoso.
- Administrar la perfusión de CYRAMZA diluida a través de la bomba de perfusión a través de una vía de perfusión por separado. Se recomienda el uso de un filtro de baja unión a proteínas de 0,22 micrones.
- Enjuagar la vía con solución de cloruro de sodio (0,9%) inyectable al final de la perfusión.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Hemorragia

CYRAMZA aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos de Grado ≥ 3 . En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de hemorragia de todos los Grados fue del 13-55%. La incidencia de hemorragias de Grado 3-5 varió del 2-5%.

Los pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINES) fueron excluidos en el reclutamiento de RAINBOW; por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con CYRAMZA que reciben AINES.

Los pacientes con NSCLC que recibían anticoagulación terapéutica o con evidencia de una gran invasión de las vías aéreas por cancer fueron excluidos de REVEL. Además, los pacientes con NSCLC con antecedentes recientes de hemoptisis macroscópica, los cuales reciban tratamiento crónico con AINES u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral, fueron excluidos del REVEL y RELAY; por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

Descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que experimenten sangrado grave (Grado 3 o 4).

Perforaciones Gastrointestinales

CYRAMZA puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En los seis estudios 2137 pacientes con múltiples tipos de cancer tratados con CYRAMZA, la incidencia de perforaciones gastrointestinales de todos los Grados y de Grado 3-5 varió del $< 1-2\%$.

Descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Complicaciones en la Cicatrización de Heridas

Las complicaciones en la cicatrización de heridas pueden ocurrir en pacientes que reciben anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. CYRAMZA, un agonista del VEGFR2, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. No se ha estudiado CYRAMZA en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Descontinuar CYRAMZA



en caso de complicaciones en la cicatrización de heridas que requieran intervención médica.

Suspender la administración de CYRAMZA durante 28 días antes de la cirugía electiva. No administrar CYRAMZA durante al menos 28 días después de un procedimiento quirúrgico mayor y hasta que la herida este completamente cicatrizada. Descontinuar CYRAMZA en pacientes que desarrollan complicaciones en la cicatrización de heridas que requieren intervención médica.

Eventos Tromboembólicos Arteriales

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ATEs, por sus siglas en inglés) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos. En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de ATEs de todos los Grados fue del 1-3%. La incidencia de ATEs de Grado 3-5 fue del <1-2%.

Descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que experimenten un ATE.

Hipertensión

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían CYRAMZA. En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de hipertensión de todos los Grados ocurrió entre 11 – 45%. La incidencia de hipertensión de Grado 3 – 5 varió entre 6 – 24%.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con CYRAMZA. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender la administración de CYRAMZA en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Descontinuar permanentemente CYRAMZA en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones Relacionadas a la Perfusión

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo graves y potencialmente mortales, ocurrieron durante los ensayos clínicos de CYRAMZA. La mayoría de las IRRs en los estudios clínicos ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de CYRAMZA. Los síntomas de IRRs incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA en la que se recomendó o requirió pre medicación, la incidencia de IRR de todos los Grados ocurrió entre < 1 – 9%. La incidencia de IRR de Grado 3 – 5 fue del < 1%.

Pre medicar antes de cada perfusión de CYRAMZA. Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRP en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Reducir la velocidad de la perfusión en 50% para IRR de Grado 1 – 2. Descontinuar permanentemente CYRAMZA en el caso de IRRs de Grado 3 o 4.

Empeoramiento de la Insuficiencia Hepática Preexistente

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían CYRAMZA como monoterapia. Se debe utilizar CYRAMZA en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Según los datos de seguridad de REACH-2, en pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh A, la incidencia combinada de encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal fue mayor



en los pacientes que recibieron CYRAMZA (6%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0%).

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible

Se ha informado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS, por sus siglas en inglés) con una tasa <0,1% de los 2137 pacientes inscritos en los seis estudios clínicos de CYRAMZA. Se deberá confirmar el diagnóstico de RPLS mediante imágenes de resonancia magnética y descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que desarrollen RPLS. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con RPLS pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria Incluyendo Síndrome Nefrótico

En los seis estudios clínicos con 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de proteinuria de todos los Grados varió entre 3-34%.

La incidencia de proteinuria de Grado ≥ 3 (incluyendo 4 pacientes con síndrome nefrótico) varió de < 1 – 3%.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria. Si el resultado de la tira reactiva de orina es 2+ o mayor, realice una recolección de orina de 24 horas para la medición de proteínas. Suspender CYRAMZA para niveles de proteína en orina de 2g o más en 24 horas. Renaudar CYRAMZA a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína en orina retorne a menos de 2g en 24 horas. Descontinuar permanentemente CYRAMZA para niveles de proteína en orina mayores de 3g en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción Tiroidea

En los seis estudios clínicos con 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de hipotiroidismo de Grado 1-2 varió entre <1-3%; no se han notificado casos de hipotiroidismo de Grado 3-5.

Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con CYRAMZA.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el VEGFR2 con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con CYRAMZA y durante al menos 3 meses después de la última dosis de CYRAMZA.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles acerca del uso de CYRAMZA en mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el VEGFR2 con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente.

Datos en animales

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del

Acta No. 21 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y fetoplacentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, o sobre los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con CYRAMZA y durante 2 meses después de la última dosis.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Pruebas de Embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con CYRAMZA®.

Anticoncepción

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA puede causar daño fetal si es administrado a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben CYRAMZA y durante al menos 3 meses después de la última dosis de CYRAMZA.

Infertilidad

Mujeres

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales CYRAMZA puede deteriorar la fertilidad.

Uso Pediátrico

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

Datos de Toxicidad en Animales Jóvenes

En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso Geriátrico

De los 563 pacientes tratados con CYRAMZA en REGARD y RAINBOW, 205 (36%) tenían 65 años y más, mientras que el 41 (7%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 221 pacientes que recibieron CYRAMZA con erlotinib en RELAY, 119 (54%) tenían 65 años o más, mientras que 29 (13%) tenían 75 años o más. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

De los 1253 pacientes en REVEL, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron CYRAMZA más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un

Acta No. 21 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36).

De los 529 pacientes que recibieron CYRAMZA más FOLFIRI en RAISE, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

De los 197 pacientes tratados con CYRAMZA en REACH-2, 95 (48%) tenía 65 años o más, mientras que 37 (19%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces LSN y cualquiera AST). Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron CYRAMZA como monoterapia

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas al fármaco se describen en mayor detalle en otras secciones del prospecto (inserto):

- Hemorragia.
- Perforación gastrointestinal.
- Complicaciones en la cicatrización de heridas.
- Eventos tromboembólicos arteriales.
- Hipertensión.
- Reacciones relacionadas a la perfusión.
- Empeoramiento de la insuficiencia hepática preexistente.
- Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible.
- Proteinuria Incluyendo Síndrome Nefrótico.
- Disfunción Tiroidea.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de Uso, reflejan la exposición a CYRAMZA en 2137 pacientes de seis estudios clínicos: REGARD, RAINBOW, RAISE, REVEL, REACH-2 y RELAY.

Cáncer Gástrico

La eficacia de CYRAMZA fue evaluada en RAINBOW (ver sección *Estudios Clínicos – Cáncer Gástrico*). Los pacientes de este estudio tenían cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico (incluido adenocarcinoma de la GEJ) que previamente recibieron quimioterapia con compuestos de platino o con fluoropirimidina. Los pacientes tenían EF ECOG de 0 o 1. En el estudio se excluyeron a los pacientes que tenían hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día. RAINBOW excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior del valor normal (LSN).

CYRAMZA Administrado en Combinación con Paclitaxel (RAINBOW)

Los pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m² por vía intravenosa en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación ya sea de CYRAMZA 8 mg/kg o con placebo cada dos semanas. Los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con CYRAMZA recibieron una mediana de 9 dosis; la mediana de duración de la exposición fue de 18



semanas, y 93 pacientes (28% de 327) recibieron CYRAMZA durante por lo menos seis meses.

Las reacciones adversas graves más frecuentes en los pacientes que recibieron CYRAMZA en combinación con paclitaxel fueron neutropenia (3,7%) y neutropenia febril (2,4%); 19% de los pacientes tratados con CYRAMZA más paclitaxel recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Las reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de alguno de los componentes de la combinación CYRAMZA más paclitaxel en el $\geq 2\%$ de los pacientes en RAINBOW fueron neutropenia (4%) y trombocitopenia (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con CYRAMZA más paclitaxel con una tasa $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ mayor que con placebo en combinación con paclitaxel fueron fatiga/astenia, neutropenia, diarrea, y epistaxis. En la tabla 6 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en RAINBOW.

Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en RAINBOW

Reacciones Adversas	CYRAMZA® + Paclitaxel (N = 327)		Placebo + Paclitaxel (N = 329)	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Generales				
Fatiga/Astenia	57	12	44	6
Edema periférico	25	2	14	1
Hematológicas				
Neutropenia ^a	54	41	31	19
Trombocitopenia	13	2	6	2
Gastrointestinales				
Diarrea	32	4	23	2
Estomatitis	20	1	7	1
Eventos hemorrágicos gastrointestinales ^{a,b}	10	4	6	2
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Epistaxis	31	0	7	0
Vasculares				
Hipertensión ^a	25	15	6	3
Renales y Urinarios				
Proteinuria ^a	17	1	6	0
Metabolismo y Nutrición				
Hipoalbuminemia	11	1	5	1

^a Neutropenia, eventos hemorrágicos gastrointestinales, hipertensión, proteinuria y hipoalbuminemia son terminos consolidados.

^b Incluye un evento fatal en el grupo de CYRAMZA.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con CYRAMZA en combinación con paclitaxel fueron:

-Sepsis (3,1%) incluyendo 5 eventos fatales.

-Perforaciones gastrointestinales (1,2%) incluyendo 1 evento fatal.

Cáncer de Pulmón de Células No-Pequeñas

La seguridad de CYRAMZA se evaluó en RELAY. Los pacientes con NSCLC metastásico con mutación positiva de delección del EGFR exón 19 o exón 21 (L858R) no tuvieron tratamiento previo. Los pacientes tenían ECOG PS 0 o 1. RELAY excluyó a los pacientes con bilirrubina mayor que el ULN, metástasis del sistema nervioso central (SNC), enfermedad pulmonar intersticial (EPI) clínicamente activa, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, evidencia radiográfica de mayor invasión de vaso sanguíneo o encapsulación por cáncer o cavitación intratumoral, o hemoptisis

Acta No. 21 de 2020 SEMNINMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



macroscópica en los 2 meses anteriores. El estudio también excluyó a los pacientes que reciben agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) crónicos o terapia antiplaquetaria que no sea aspirina una vez al día.

Los pacientes recibieron CYRAMZA 10 mg/kg o placebo por vía intravenosa cada dos semanas en combinación con erlotinib 150mg por vía oral una vez al día. Los pacientes recibieron una mediana de 21 dosis (rango 1-69) de CYRAMZA; la mediana de duración de la exposición fue de 11 meses, y 90 (40.7% de 221) pacientes recibieron CYRAMZA durante al menos doce meses. Las reacciones adversas graves más comunes en pacientes que recibieron CYRAMZA con erlotinib fueron neumonía (3,2%), celulitis (1,8%) y neumotórax (1,8%).

La interrupción del tratamiento de todos los fármacos del estudio debido a reacciones adversas, se produjo en el 13% de los pacientes tratados con CYRAMZA con erlotinib, siendo el aumento de alanina aminotransferasa (1,4%) y paroniquia (1,4%) los más comunes. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la interrupción del tratamiento con CYRAMZA fueron proteinuria (8.6%) e hiperbilirrubinemia (5.9%).

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados) reportadas en pacientes tratados con CYRAMZA con erlotinib con un rango de $\geq 30\%$ de los pacientes y $\geq 2\%$ mayor que el placebo con pacientes tratados con erlotinib, fueron: infecciones, hipertensión, estomatitis, proteinuria, alopecia y epistaxis. Las anomalías de laboratorio más comunes $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ más altas que el placebo fueron aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, anemia, trombocitopenia y neutropenia. La Tabla 7 proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas y la Tabla 8 proporciona la incidencia y gravedad de las anomalías de laboratorio, en RELAY.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en RELAY

Reacciones Adversas	CYRAMZA con erlotinib (N = 221)		Placebo con erlotinib (N = 225)	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Infecciones e Infestaciones				
Infecciones ^{a,b}	81	17	76	7
Vasculares				
Hipertensión	45	24	12	5
Gastrointestinales				
Diarrea	70	7	71	1
Estomatitis	42	2	36	1
Eventos de Hemorragia Gastrointestinal ^c	10	1	3	<1
Sangrado Gingival	9	0	1	0
Renales y Urinarios				
Proteinuria ^c	34	3	8	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Alopecia ^d	34	N/A	20	N/A
Respiratorio, Torácico, Mediastínico				
Epistaxis	34	0	12	0
Eventos de Hemorragia Pulmonar ^{c,e}	7	< 1	2	< 1
General				
Edema Periférico	23	< 1	4	0
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	15	< 1	7	0

Abreviaciones: N/A = no aplica

^a Incluye todos los términos preferidos que forman parte de las infecciones e infestaciones de clasificación de órganos del sistema. Las infecciones más comunes ($\geq 1\%$) Grado ≥ 3 incluyen neumonía, celulitis, paroniquia, infección de la piel e infección del tracto urinario.



^b Incluye 3 eventos fatales en el brazo de CYRAMZA.

^c Eventos de hemorragia gastrointestinal, proteinuria, y eventos de hemorragia pulmonar son términos consolidados.

^d Grado ≥ 3 no existe en Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés).

^e Incluye 1 evento fatal en el brazo de CYRAMZA.

Tabla 8: Empeoramiento de las Alteraciones de Laboratorio (todos los grados) desde los Niveles Basales en $\geq 20\%$ en Pacientes que Recibieron CYRAMZA con una Diferencia de $\geq 2\%$ Entre los Grupos de Tratamiento en RELAY

Alteraciones de Laboratorio ^a	CYRAMZA con erlotinib ^a		Placebo con erlotinib ^a	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Químicas				
Aumento de la Alanina Aminotransferasa	74	11	60	13
Aumento de la Aspartato Aminotransferasa	71	6	47	4
Aumento de la Fosfatasa Alcalina	25	<1	16	1
Hipocalemia	24	5	18	2
Hematológicas				
Anemia	42	5	25	2
Trombocitopenia	41	3	12	3
Neutropenia	33	7	21	4

^a El denominador utilizado para calcular la incidencia varió según el número de pacientes con una línea base y al menos una medición de laboratorio en estudio: pacientes tratados con CYRAMZA (rango 215-218 pacientes) y pacientes tratados con placebo (rango 224-225 pacientes).

Carcinoma hepatocelular

La eficacia de CYRAMZA fue evaluada en REACH-2. Los pacientes tenían HCC con estadio B del BCLC ya no susceptibles a terapia loco regional, o estadio C del BCLC, Child-Pugh A, y niveles basales de AFP ≥ 400 ng/mL. Los pacientes tenían EF ECOG de 0 o 1. REACH-2 excluyó pacientes con ascitis clínicamente significativa, historia de encefalopatía hepática o actual, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de 28 días, bilirrubina $> 1,5$ veces el LSN, sangrado variceal severo en los 3 meses previos al tratamiento o con varices con alto riesgo de sangrado y que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día.

Los pacientes recibieron mediante perfusión intravenosa ya sea CYRAMZA 8 mg/kg o placebo cada 2 semanas. Los pacientes aleatorizados a el grupo de tratamiento con CYRAMZA recibieron una mediana de 6 dosis (rango 1 - 51); la mediana de la duración de la exposición fue de 12 semanas (rango de 2 – 107 semanas) y 48 (24% de 197) pacientes recibieron CYRAMZA durante al menos seis meses.

Las reacciones adversas graves más frecuentes con CYRAMZA fueron ascitis (3%) y neumonía (3%).

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en el 18% de pacientes en el grupo de tratamiento con CYRAMZA, siendo proteinuria la más frecuente (2%).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en $\geq 15\%$ pacientes tratados con CYRAMZA y $\geq 2\%$ mayor que con placebo fueron fatiga, edema periférico, hipertensión, dolor abdominal, disminución del apetito, proteinuria, náusea y ascitis. Las alteraciones de laboratorio más comunes $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ mayor que con placebo fueron trombocitopenia, hipoalbuminemia e hiponatremia. En la tabla 9 se observa la frecuencia y la intensidad de



las reacciones adversas (CTCAE, versión 4.0) y en la tabla 10 se observa la incidencia y la intensidad de las alteraciones de laboratorio ocurridas en REACH-2.

Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en REACH-2

Reacciones Adversas	CYRAMZA (N = 197)		Placebo (N = 95)	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Generales				
Fatiga ^a	36	5	20	3
Edema periférico	25	2	14	0
Disminución del apetito	23	2	20	1
Insomnio	11	0	6	1
Pirexia	10	0	3	0
Vasculares				
Hipertensión ^a	25	13	13	5
Gastrointestinales				
Dolor abdominal ^a	25	2	16	2
Nausea	19	0	12	0
Ascitis ^b	18	4	7	1
Vómitos	10	0	7	0
Renales y Urinarios				
Proteinuria ^{a,c}	20	2	4	0
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	14	0	5	1
Respiratorio, Torácico, Mediastínico				
Epistaxis	14	< 1	3	0
Musculoesquelético				
Dolor de espalda	10	< 1	7	1

^a Fatiga, hipertensión, dolor abdominal y proteinuria son términos consolidados.

^b Incluye 1 evento fatal en el grupo de tratamiento de CYRAMZA.

^c Incluye 1 paciente con síndrome nefrótico en el grupo de tratamiento de CYRAMZA.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con CYRAMZA en REACH-2 fueron:

- IRR (9%)
- Encefalopatía hepática (5%), incluyendo 1 evento fatal
- Síndrome hepatorenal (2%), incluyendo 1 evento fatal

Tabla 10: Empeoramiento de las Alteraciones de Laboratorio (todos los grados) desde los Niveles Basales en $\geq 15\%$ en Pacientes que Recibieron CYRAMZA con una Diferencia de $\geq 2\%$ Entre los Grupos de Tratamiento en REACH-2

Alteraciones de Laboratorio ^a	CYRAMZA ^{a,b}		Placebo ^b	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Hematológicas				
Trombocitopenia	46	8	15	1
Neutropenia	24	8	12	3
Químicas				
Hipoalbuminemia	33	< 1	16	0
Hiponatremia	32	16	25	5
Hipocalcemia	16	2	5	0

^a No se incluyeron las alteraciones de laboratorio si el porcentaje \geq Grado 3 fuera menor que el grupo de tratamiento de placebo.

^b El denominador utilizado para calcular la incidencia varió de acuerdo con el número de pacientes con niveles basales y con al menos uno en la medición del estudio de laboratorio: grupo de pacientes



tratados con CYRAMZA® (rango 179 – 193 pacientes) y grupo de pacientes tratados con placebo (rango 84 – 92 pacientes).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en el ensayo puede verse afectada por diversos factores que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra CYRAMZA con las incidencias de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

En los estudios clínicos, 86/2890 (3,0%) de los pacientes tratados con CYRAMZA evaluados por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 14 de los 86 pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento.

Experiencia postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de CYRAMZA. Debido a que tales reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

-*Sangre y Sistema Linfático*: Microangiopatía trombótica.

-*Neoplasia benigna, maligna o no especificada*: Hemangioma

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas

No se observaron interacciones clínicamente significativas en la exposición de ramucirumab o sus fármacos concomitantes en las combinaciones aprobadas, incluidos paclitaxel y erlotinib, en pacientes con tumores sólidos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud de ampliación de indicaciones para el medicamento ramucirumab en el sentido de incluir como terapia adicional a erlotinib en pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas metastásico, dado que el interesado no dio respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.2.6.

En relación con el requerimiento de presentar datos más maduros de sobrevida global (SG), el interesado allega datos con 8.4 meses de seguimiento adicional, en los cuales manifiesta que la diferencia en la sobrevida libre de progresión (SLP) se mantiene entre los dos grupos de tratamiento, “sin muestras de deterioro en la sobrevida global”. El interesado argumenta que obtener datos de SG con sobrevidas prolongadas es un reto difícil de lograr y que en estos casos la SLP es una variable aceptable; la Sala considera que diferencias en SLP deben estar acompañadas de tendencias claras de mejora en sobrevida global y/o calidad de vida. El interesado presenta un modelamiento a 4 años para argumentar una mejora en sobrevida global (SG), modelamiento que la Sala no considera evidencia de beneficio.

En relación con el requerimiento sobre la discordancia entre SLP y SG en el estudio OPTIMAL, el interesado argumenta que el no encontrar diferencias en ORR puede ser debida a las limitaciones del sistema RECIST y que en el estudio OPTIMAL no se debe comparar con el estudio RELAY ya que el estudio OPTIMAL fue más pequeño, abierto y hubo un imbalance en el cruce de pacientes de quimioterapia a erlotinib, lo que pudo subestimar el tamaño del efecto en SG. Sin embargo, esto no resuelve la inquietud de la Sala en el sentido de la falta de correlación entre SLP y SG en la

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indicación solicitada. El interesado argumenta que en el estudio en el que se comparó la adición de bevacizumab a erlotinib se encontró beneficio en SLP que fue suficiente para aprobar bevacizumab en adición a erlotinib en esta indicación; sin embargo, el interesado omite señalar que en los datos finales de dicho estudio (Yamamoto 2018) no se encontró diferencia significativa en SG, resultado que apoya la argumentación de la Sala en el sentido de la falta de correlación entre SLP y SG en la indicación solicitada.

En relación con la argumentación de discrepancia entre incremento de efectos adversos con calidad de vida, el interesado señala que los instrumentos utilizados no están diseñados para evaluar el impacto de los efectos adversos en calidad de vida, el instrumento EQD5 es inespecífico y el otro (LCSS) está orientado a evaluar los síntomas de la enfermedad, argumentación que no resuelve la inquietud de la Sala en el sentido que los efectos adversos pueden producir un deterioro en la calidad de vida.

En conclusión, la evidencia disponible señala que hay un incremento de SLP que no parece relacionarse con un incremento de la SG y que hay un incremento de efectos adversos que pueden producir un deterioro de la calidad de vida, motivos por los cuales la Sala considera que la evidencia disponible a la fecha no permite establecer un balance beneficio-riesgo favorable del medicamento de la referencia en la indicación solicitada.

En consecuencia con lo anterior, la Sala recomienda adicionalmente negar la modificación de posología.

De otro lado, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso:

Hemorragia:

CYRAMZA aumentó el riesgo de hemorragia y hemorragia gastrointestinal, incluidos eventos hemorrágicos de Grado ≥ 3 . En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de hemorragia de todos los Grados fue del 13-55%. La incidencia de hemorragias de Grado 3-5 varió del 2-5%.

Los pacientes con cáncer gástrico que recibían antiinflamatorios no esteroideos (AINES) fueron excluidos en el reclutamiento de RAINBOW; por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia gástrica en los pacientes con tumores gástricos tratados con CYRAMZA que reciben AINES.

Los pacientes con NSCLC que recibían anticoagulación terapéutica o con evidencia de una gran invasión de las vías aéreas por cáncer fueron excluidos de REVEL. Además, los pacientes con NSCLC con antecedentes recientes de hemoptisis macroscópica, los cuales reciban tratamiento crónico con AINES u otro tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día o con evidencia radiográfica de gran invasión de vasos sanguíneos, o cavitación intratumoral, fueron excluidos del REVEL y RELAY; por lo tanto, se desconoce el riesgo de hemorragia pulmonar en estos grupos de pacientes.

Descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que experimenten sangrado grave (Grado 3 o 4).

Perforaciones gastrointestinales:



CYRAMZA puede aumentar el riesgo de perforación gastrointestinal, un evento potencialmente fatal. En los seis estudios 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de perforaciones gastrointestinales de todos los Grados y de Grado 3-5 varió del < 1-2%.

Descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Complicaciones en la cicatrización de heridas:

Las complicaciones en la cicatrización de heridas pueden ocurrir en pacientes que reciben anticuerpos que inhiben la vía de VEGF. CYRAMZA, un agonista del VEGFR2, tiene el potencial de afectar adversamente la cicatrización de heridas. No se ha estudiado CYRAMZA en pacientes con heridas serias o que no cicatrizan. Descontinuar CYRAMZA en caso de complicaciones en la cicatrización de heridas que requieran intervención médica.

Suspender la administración de CYRAMZA durante 28 días antes de la cirugía electiva. No administrar CYRAMZA durante al menos 28 días después de un procedimiento quirúrgico mayor y hasta que la herida este completamente cicatrizada. Descontinuar CYRAMZA en pacientes que desarrollan complicaciones en la cicatrización de heridas que requieren intervención médica.

Eventos tromboembólicos arteriales:

Se observaron eventos tromboembólicos arteriales (ATEs, por sus siglas en inglés) serios, a veces fatales, entre ellos infarto de miocardio, paro cardíaco, accidente cerebrovascular, e isquemia cerebral en los estudios clínicos. En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de ATEs de todos los Grados fue del 1-3%. La incidencia de ATEs de Grado 3-5 fue del <1-2%.

Descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que experimenten un ATE.

Hipertensión:

Se observó un aumento de la incidencia de hipertensión grave en pacientes que recibían CYRAMZA. En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de hipertensión de todos los Grados ocurrió entre 11 – 45%. La incidencia de hipertensión de Grado 3 – 5 varió entre 6 – 24%.

Se deberá controlar la hipertensión antes de iniciar el tratamiento con CYRAMZA. Se deberá controlar la presión arterial cada dos semanas o con más frecuencia, según se indique durante el tratamiento.

Suspender la administración de CYRAMZA en caso de hipertensión grave hasta que esté médicamente controlada. Descontinuar permanentemente CYRAMZA en el caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada con tratamiento antihipertensivo o en pacientes con crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.

Reacciones Relacionadas a la Perfusión:

Reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo graves y potencialmente mortales, ocurrieron durante los ensayos clínico de CYRAMZA. La mayoría de las IRRs en los estudios clínicos ocurrieron durante o después de la primera o segunda perfusión de CYRAMZA. Los síntomas de IRRs incluyeron escalofríos intensos/temblores, dolor/contracturas de espalda, dolor y/u opresión en el pecho, escalofríos, enrojecimiento, disnea, sibilancia, hipoxia, y parestesia. En los casos

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



graves, los síntomas incluyeron broncoespasmo, taquicardia supraventricular, e hipotensión.

En los seis estudios clínicos 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA en la que se recomendó o requirió pre medicación, la incidencia de IRR de todos los Grados ocurrió entre $< 1 - 9\%$. La incidencia de IRR de Grado 3 – 5 fue del $< 1\%$.

Pre medicar antes de cada perfusión de CYRAMZA. Controlar a los pacientes durante la perfusión para determinar signos y síntomas de RRP's en un ámbito que cuente con equipo de reanimación. Reducir la velocidad de la perfusión en 50% para IRR de Grado 1 – 2. Descontinuar permanentemente CYRAMZA en el caso de IRR's de Grado 3 o 4.

Empeoramiento de la insuficiencia hepática preexistente:

Se informó deterioro clínico, manifestado por aparición o agravamiento de encefalopatía, ascitis, o síndrome hepatorenal en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibían CYRAMZA como monoterapia. Se debe utilizar CYRAMZA en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C sólo si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan los riesgos de deterioro clínico.

Según los datos de seguridad de REACH-2, en pacientes con cirrosis hepática Child-Pugh A, la incidencia combinada de encefalopatía hepática y síndrome hepatorenal fue mayor en los pacientes que recibieron CYRAMZA (6%) en comparación con los pacientes que recibieron placebo (0%).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible:

Se ha informado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, por sus siglas en inglés) con una tasa $< 0,1\%$ de los 2137 pacientes inscritos en los seis estudios clínicos de CYRAMZA. Se deberá confirmar el diagnóstico de RPLS mediante imágenes de resonancia magnética y descontinuar permanentemente CYRAMZA en pacientes que desarrollen RPLS. Los síntomas pueden resolverse o mejorar en días, aunque algunos pacientes con RPLS pueden tener secuelas neurológicas permanentes o fallecer.

Proteinuria incluyendo síndrome nefrótico:

En los seis estudios clínicos con 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de proteinuria de todos los grados varió entre 3-34%.

La incidencia de proteinuria de Grado ≥ 3 (incluyendo 4 pacientes con síndrome nefrótico) varió de $< 1 - 3\%$.

Monitorear la proteinuria con tira reactiva de orina y/o la relación de proteína creatinina urinaria. Si el resultado de la tira reactiva de orina es 2+ o mayor, realice una recolección de orina de 24 horas para la medición de proteínas. Suspender CYRAMZA para niveles de proteína en orina de 2g o más en 24 horas. Reanudar CYRAMZA a una dosis reducida una vez que el nivel de proteína en orina retorne a menos de 2g en 24 horas. Descontinuar permanentemente CYRAMZA para niveles de proteína en orina mayores de 3g en 24 horas o con el establecimiento de síndrome nefrótico.

Disfunción tiroidea:

En los seis estudios clínicos con 2137 pacientes con múltiples tipos de cáncer tratados con CYRAMZA, la incidencia de hipotiroidismo de Grado 1-2 varió entre $< 1-3\%$; no se han notificado casos de hipotiroidismo de Grado 3-5.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitorear la función tiroidea durante el tratamiento con CYRAMZA.

Toxicidad embriofetal:

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el VEGFR2 con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal y el desarrollo posnatal. Aconsejar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con CYRAMZA y durante al menos 3 meses después de la última dosis de CYRAMZA.

Uso en Poblaciones Específicas:

Embarazo:

Resumen de riesgos:

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles acerca del uso de CYRAMZA en mujeres embarazadas. Los modelos en animales relacionan la angiogénesis, el VEGF y el VEGFR2 con aspectos esenciales de la reproducción femenina, el desarrollo embriofetal, y el desarrollo posnatal. No se han realizado estudios en animales para evaluar el efecto de ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. Informar a las mujeres embarazadas acerca del potencial riesgo para el feto. En la población general de los Estados Unidos el antecedente de riesgo estimado de las principales anomalías congénitas y aborto involuntario en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4% y 15-20% respectivamente.

Datos en animales:

No se han realizado estudios en animales para evaluar específicamente el efecto del ramucirumab sobre la reproducción y el desarrollo fetal. En ratones, la pérdida del gen del VEGFR2 causó muerte embriofetal y estos fetos carecían de vasos sanguíneos e islotes sanguíneos organizados en el saco vitelino. En otros modelos, la señalización del VEGFR2 estuvo asociada con desarrollo y mantenimiento de la función vascular endometrial y placentaria, implantación exitosa de blastocitos, diferenciación vascular materna y feto-placentaria, y desarrollo durante los primeros meses del embarazo en roedores y primates no humanos. La interrupción de la señalización del VEGF también ha estado asociada con anomalías del desarrollo que incluyen desarrollo insuficiente de la región craneana, de las patas delanteras, del prosencéfalo, del corazón, y de los vasos sanguíneos.

Lactancia:

Resumen de riesgos:

No hay información sobre la presencia de ramucirumab en la leche materna, o sobre los efectos en el lactante amamantado con leche materna o los efectos en la producción de leche. La IgG humana está presente en la leche materna, pero los datos publicados indican que los anticuerpos de la leche materna no ingresan a la circulación del neonato ni del lactante en cantidades sustanciales. Debido al riesgo potencial de reacciones adversas serias del ramucirumab en los lactantes, aconsejar a las mujeres que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con CYRAMZA y durante 2 meses después de la última dosis.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo:

Pruebas de Embarazo:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con CYRAMZA®.

Anticoncepción:

Sobre la base de su mecanismo de acción, CYRAMZA puede causar daño fetal si es administrado a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo a utilizar anticonceptivos eficaces mientras reciben CYRAMZA y durante al menos 3 meses después de la última dosis de CYRAMZA.

Infertilidad:

Mujeres:

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que sobre la base de los datos animales CYRAMZA puede deteriorar la fertilidad.

Uso Pediátrico:

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

Datos de toxicidad en animales jóvenes:

En estudios en animales, se identificaron efectos sobre las placas de crecimiento epifisario. En monos cynomolgus, la anatomía patológica reveló efectos adversos sobre la placa de crecimiento epifisario (engrosamiento y osteocondropatía) con todas las dosis evaluadas (5-50 mg/kg). La exposición a la dosis mínima semanal de ramucirumab evaluada en monos cynomolgus fue 0,2 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de ramucirumab como monoterapia.

Uso Geriátrico:

De los 563 pacientes tratados con CYRAMZA en REGARD y RAINBOW, 205 (36%) tenían 65 años y más, mientras que el 41 (7%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más jóvenes.

De los 221 pacientes que recibieron CYRAMZA con erlotinib en RELAY, 119 (54%) tenían 65 años o más, mientras que 29 (13%) tenían 75 años o más. En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

De los 1253 pacientes en REVEL, 455 (36%) tenían 65 años y más y 84 (7%) tenían 75 años y más. De los 627 pacientes que recibieron CYRAMZA más docetaxel en el Estudio 3, 237 (38%) tenían 65 años y más, mientras que 45 (7%) tenían 75 años y más. En un análisis exploratorio de los subgrupos del Estudio 3, el hazard ratio de supervivencia global en los pacientes con menos de 65 años de edad, fue 0,74 (IC del 95%: 0,62; 0,87) y en los pacientes con 65 años o más fue 1,10 (IC del 95%: 0,89; 1,36).

De los 529 pacientes que recibieron CYRAMZA más FOLFIRI en RAISE, 209 (40%) tenían 65 años y más, mientras que 51 (10%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

De los 197 pacientes tratados con CYRAMZA en REACH-2, 95 (48%) tenía 65 años o más, mientras que 37 (19%) tenían 75 años y más. En general, no se observaron diferencias en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática:

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro del límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] > LSN o bilirrubina total >1,0-1,5 veces el LSN y cualquiera AST) o moderada (bilirrubina total >1,5-3,0 veces LSN y cualquiera AST). Se informó deterioro clínico en pacientes con cirrosis Child-Pugh B o C que recibieron CYRAMZA como monoterapia

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas al fármaco se describen en mayor detalle en otras secciones del prospecto (inserto):

- Hemorragia.
- Perforación gastrointestinal.
- Complicaciones en la cicatrización de heridas.
- Eventos tromboembólicos arteriales.
- Hipertensión.
- Reacciones relacionadas a la perfusión.
- Empeoramiento de la insuficiencia hepática preexistente.
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
- Proteinuria incluyendo síndrome nefrótico.
- Disfunción Tiroidea.

Experiencia en Estudios Clínicos:

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos descritos en la sección de advertencias y precauciones especiales de uso, reflejan la exposición a CYRAMZA en 2137 pacientes de seis estudios clínicos: REGARD, RAINBOW, RAISE, REVEL, REACH-2 y RELAY.

Cáncer Gástrico:

La eficacia de CYRAMZA fue evaluada en RAINBOW (ver sección *Estudios Clínicos – Cáncer Gástrico*). Los pacientes de este estudio tenían cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico (incluido adenocarcinoma de la GEJ) que previamente recibieron quimioterapia con compuestos de platino o con fluoropirimidina. Los pacientes tenían EF ECOG de 0 o 1. En el estudio se excluyeron a los pacientes que tenían hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, o que recibían tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día. RAINBOW excluyó a los pacientes con nivel de bilirrubina >1,5 veces el límite superior del valor normal (LSN).

CYRAMZA Administrado en Combinación con Paclitaxel (RAINBOW):

Los pacientes recibieron paclitaxel 80 mg/m² por vía intravenosa en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días en combinación ya sea de CYRAMZA 8 mg/kg o con placebo cada dos semanas. Los pacientes aleatorizados al grupo de tratamiento con CYRAMZA recibieron una mediana de 9 dosis; la mediana de duración de la exposición fue de 18 semanas, y 93 pacientes (28% de 327) recibieron CYRAMZA durante por lo menos seis meses.

Las reacciones adversas graves más frecuentes en los pacientes que recibieron CYRAMZA en combinación con paclitaxel fueron neutropenia (3,7%) y neutropenia febril (2,4%); 19% de los pacientes tratados con CYRAMZA más paclitaxel recibieron factores estimulantes de colonias de granulocitos. Las reacciones adversas que

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dieron lugar a la interrupción de alguno de los componentes de la combinación CYRAMZA más paclitaxel en el $\geq 2\%$ de los pacientes en RAINBOW fueron neutropenia (4%) y trombocitopenia (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados) observadas en los pacientes tratados con CYRAMZA más paclitaxel con una tasa $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ mayor que con placebo en combinación con paclitaxel fueron fatiga/astenia, neutropenia, diarrea, y epistaxis. En la tabla 6 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas ocurridas en RAINBOW.

Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en RAINBOW

Reacciones Adversas	CYRAMZA® + Paclitaxel (N = 327)		Placebo + Paclitaxel (N = 329)	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Generales				
Fatiga/Astenia	57	12	44	6
Edema periférico	25	2	14	1
Hematológicas				
Neutropenia ^a	54	41	31	19
Trombocitopenia	13	2	6	2
Gastrointestinales				
Diarrea	32	4	23	2
Estomatitis	20	1	7	1
Eventos hemorrágicos gastrointestinales ^{a,b}	10	4	6	2
Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Epistaxis	31	0	7	0
Vasculares				
Hipertensión ^a	25	15	6	3
Renales y Urinarios				
Proteinuria ^a	17	1	6	0
Metabolismo y Nutrición				
Hipoalbuminemia	11	1	5	1

^a Neutropenia, eventos hemorrágicos gastrointestinales, hipertensión, proteinuria y hipoalbuminemia son terminos consolidados.

^b Incluye un evento fatal en el grupo de CYRAMZA.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con CYRAMZA en combinación con paclitaxel fueron:

- Sepsis (3,1%) incluyendo 5 eventos fatales.
- Perforaciones gastrointestinales (1,2%) incluyendo 1 evento fatal.

Cáncer de Pulmón de Células No-Pequeñas:

La seguridad de CYRAMZA se evaluó en RELAY. Los pacientes con NSCLC metastásico con mutación positiva de delección del EGFR exón 19 o exón 21 (L858R) no tuvieron tratamiento previo. Los pacientes tenían ECOG PS 0 o 1. RELAY excluyó a los pacientes con bilirrubina mayor que el ULN, metástasis del sistema nervioso central (SNC), enfermedad pulmonar intersticial (EPI) clínicamente activa, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de los 28 días, evidencia radiográfica de mayor invasión de vaso sanguíneo o encapsulación por cáncer o cavitación intratumoral, o hemoptisis macroscópica en los 2 meses anteriores. El estudio también excluyó a los pacientes que reciben agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) crónicos o terapia antiplaquetaria que no sea aspirina una vez al día.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes recibieron CYRAMZA 10 mg/kg o placebo por vía intravenosa cada dos semanas en combinación con erlotinib 150mg por vía oral una vez al día. Los pacientes recibieron una mediana de 21 dosis (rango 1-69) de CYRAMZA; la mediana de duración de la exposición fue de 11 meses, y 90 (40.7% de 221) pacientes recibieron CYRAMZA durante al menos doce meses. Las reacciones adversas graves más comunes en pacientes que recibieron CYRAMZA con erlotinib fueron neumonía (3,2%), celulitis (1,8%) y neumotórax (1,8%).

La interrupción del tratamiento de todos los fármacos del estudio debido a reacciones adversas, se produjo en el 13% de los pacientes tratados con CYRAMZA con erlotinib, siendo el aumento de alanina aminotransferasa (1,4%) y paroniquia (1,4%) los más comunes. Las reacciones adversas más comunes que condujeron a la interrupción del tratamiento con CYRAMZA fueron proteinuria (8.6%) e hiperbilirrubinemia (5.9%).

Las reacciones adversas más comunes (todos los grados) reportadas en pacientes tratados con CYRAMZA con erlotinib con un rango de $\geq 30\%$ de los pacientes y $\geq 2\%$ mayor que el placebo con pacientes tratados con erlotinib, fueron: infecciones, hipertensión, estomatitis, proteinuria, alopecia y epistaxis. Las anomalías de laboratorio más comunes $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ más altas que el placebo fueron aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, anemia, trombocitopenia y neutropenia. La Tabla 7 proporciona la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas y la Tabla 8 proporciona la incidencia y gravedad de las anomalías de laboratorio, en RELAY.

Tabla 7: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en RELAY

Reacciones Adversas	CYRAMZA con erlotinib (N = 221)		Placebo con erlotinib (N = 225)	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Infecciones e Infestaciones				
Infecciones ^{a,b}	81	17	76	7
Vasculares				
Hipertensión	45	24	12	5
Gastrointestinales				
Diarrea	70	7	71	1
Estomatitis	42	2	36	1
Eventos de Hemorragia Gastrointestinal ^c	10	1	3	<1
Sangrado Gingival	9	0	1	0
Renales y Urinarios				
Proteinuria ^c	34	3	8	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Alopecia ^d	34	N/A	20	N/A
Respiratorio, Torácico, Mediastínico				
Epistaxis	34	0	12	0
Eventos de Hemorragia Pulmonar ^{c,e}	7	< 1	2	< 1
General				
Edema Periférico	23	< 1	4	0
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	15	< 1	7	0

Abreviaciones: N/A = no aplica

^a Incluye todos los términos preferidos que forman parte de las infecciones e infestaciones de clasificación de órganos del sistema. Las infecciones más comunes ($\geq 1\%$) Grado ≥ 3 incluyen neumonía, celulitis, paroniquia, infección de la piel e infección del tracto urinario.

^b Incluye 3 eventos fatales en el brazo de CYRAMZA.



^c Eventos de hemorragia gastrointestinal, proteinuria, y eventos de hemorragia pulmonar son términos consolidados.

^d Grado ≥ 3 no existe en Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE, por sus siglas en inglés).

^e Incluye 1 evento fatal en el brazo de CYRAMZA.

Tabla 8: Empeoramiento de las alteraciones de laboratorio (todos los grados) desde los niveles basales en $\geq 20\%$ en pacientes que recibieron CYRAMZA con una diferencia de $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en RELAY

Alteraciones de Laboratorio ^a	CYRAMZA con erlotinib ^a		Placebo con erlotinib ^a	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Químicas				
Aumento de la Alanina Aminotransferasa	74	11	60	13
Aumento de la Aspartato Aminotransferasa	71	6	47	4
Aumento de la Fosfatasa Alcalina	25	<1	16	1
Hipocalemia	24	5	18	2
Hematológicas				
Anemia	42	5	25	2
Trombocitopenia	41	3	12	3
Neutropenia	33	7	21	4

^a El denominador utilizado para calcular la incidencia varió según el número de pacientes con una línea base y al menos una medición de laboratorio en estudio: pacientes tratados con CYRAMZA (rango 215-218 pacientes) y pacientes tratados con placebo (rango 224-225 pacientes).

Carcinoma hepatocelular:

La eficacia de CYRAMZA fue evaluada en REACH-2. Los pacientes tenían HCC con estadio B del BCLC ya no susceptibles a terapia loco regional, o estadio C del BCLC, Child-Pugh A, y niveles basales de AFP ≥ 400 ng/mL. Los pacientes tenían EF ECOG de 0 o 1. REACH-2 excluyó pacientes con ascitis clínicamente significativa, historia de encefalopatía hepática o actual, hipertensión no controlada, cirugía mayor dentro de 28 días, bilirrubina $> 1,5$ veces el LSN, sangrado variceal severo en los 3 meses previos al tratamiento o con varices con alto riesgo de sangrado y que recibían anticoagulación terapéutica o tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que no fueran aspirina una vez al día.

Los pacientes recibieron mediante perfusión intravenosa ya sea CYRAMZA 8 mg/kg o placebo cada 2 semanas. Los pacientes aleatorizados a el grupo de tratamiento con CYRAMZA recibieron una mediana de 6 dosis (rango 1 - 51); la mediana de la duración de la exposición fue de 12 semanas (rango de 2 – 107 semanas) y 48 (24% de 197) pacientes recibieron CYRAMZA durante al menos seis meses.

Las reacciones adversas graves más frecuentes con CYRAMZA fueron ascitis (3%) y neumonía (3%).

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en el 18% de pacientes en el grupo de tratamiento con CYRAMZA, siendo proteinuria la más frecuente (2%).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en $\geq 15\%$ pacientes tratados con CYRAMZA y $\geq 2\%$ mayor que con placebo fueron fatiga, edema periférico, hipertensión, dolor abdominal, disminución del apetito, proteinuria, náusea y ascitis. Las alteraciones de laboratorio más comunes $\geq 30\%$ y $\geq 2\%$ mayor que con placebo fueron trombocitopenia, hipoalbuminemia e hiponatremia. En la tabla 9 se observa la frecuencia y la intensidad de las reacciones adversas (CTCAE, versión 4.0) y en la tabla 10 se observa la incidencia y la intensidad de las alteraciones de laboratorio ocurridas en REACH-2.



Tabla 9: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes con una diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en REACH-2

Reacciones Adversas	CYRAMZA (N = 197)		Placebo (N = 95)	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Generales				
Fatiga ^a	36	5	20	3
Edema periférico	25	2	14	0
Disminución del apetito	23	2	20	1
Insomnio	11	0	6	1
Pirexia	10	0	3	0
Vasculares				
Hipertensión ^a	25	13	13	5
Gastrointestinales				
Dolor abdominal ^a	25	2	16	2
Nausea	19	0	12	0
Ascitis ^b	18	4	7	1
Vómitos	10	0	7	0
Renales y Urinarios				
Proteinuria ^{a,c}	20	2	4	0
Sistema Nervioso				
Dolor de cabeza	14	0	5	1
Respiratorio, Torácico, Mediastínico				
Epistaxis	14	< 1	3	0
Musculoesquelético				
Dolor de espalda	10	< 1	7	1

^a Fatiga, hipertensión, dolor abdominal y proteinuria son términos consolidados.

^b Incluye 1 evento fatal en el grupo de tratamiento de CYRAMZA.

^c Incluye 1 paciente con síndrome nefrótico en el grupo de tratamiento de CYRAMZA.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes informadas en $\geq 1\%$ y $< 5\%$ de los pacientes tratados con CYRAMZA en REACH-2 fueron:

-IRR (9%)

-Encefalopatía hepática (5%), incluyendo 1 evento fatal

-Síndrome hepatorenal (2%), incluyendo 1 evento fatal

Tabla 10: Empeoramiento de las alteraciones de laboratorio (todos los grados) desde los niveles basales en $\geq 15\%$ en pacientes que recibieron CYRAMZA con una diferencia de $\geq 2\%$ entre los grupos de tratamiento en REACH-2

Alteraciones de Laboratorio ^a	CYRAMZA ^{®b}		Placebo ^b	
	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)	Todos los Grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Hematológicas				
Trombocitopenia	46	8	15	1
Neutropenia	24	8	12	3
Químicas				
Hipoalbuminemia	33	< 1	16	0
Hiponatremia	32	16	25	5
Hipocalcemia	16	2	5	0

^a No se incluyeron las alteraciones de laboratorio si el porcentaje \geq Grado 3 fuera menor que el grupo de tratamiento de placebo.

^b El denominador utilizado para calcular la incidencia varió de acuerdo con el número de pacientes con niveles basales y con al menos uno en la medición del estudio de laboratorio: grupo de pacientes tratados con CYRAMZA[®] (rango 179 – 193 pacientes) y grupo de pacientes tratados con placebo (rango 84 – 92 pacientes).

Inmunogenicidad:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluidos anticuerpos neutralizantes) en el ensayo puede verse afectada por diversos factores que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, momento de la toma de muestras, medicaciones concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra CYRAMZA con las incidencias de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

En los estudios clínicos, 86/2890 (3,0%) de los pacientes tratados con CYRAMZA evaluados por un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes en 14 de los 86 pacientes que fueron positivos para anticuerpos anti-ramucirumab emergentes del tratamiento.

Experiencia postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas se identificaron durante el uso posterior a la aprobación de CYRAMZA. Debido a que tales reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

- Sangre y Sistema Linfático: Microangiopatía trombótica.
- Neoplasia benigna, maligna o no especificada: Hemangioma

Nuevas interacciones:

Interacciones medicamentosas:

No se observaron interacciones clínicamente significativas en la exposición de ramucirumab o sus fármacos concomitantes en las combinaciones aprobadas, incluidos paclitaxel y erlotinib, en pacientes con tumores sólidos.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir, por cuanto no se ajustan al presente concepto en cuanto a la indicación y posología.

3.4.2.7 IMFINZI 50mg/mL

Expediente : 20143749
Radicado : 20191202279 / 20201018803 / 20201148819
Fecha : 25/08/2020
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 50mg de Durvalumab

Forma farmacéutica:
Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.



Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias:

Reacciones inmunomediadas: monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, colitis o diarrea, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis, erupciones o dermatitis, reacciones relacionadas con la infusión y otras reacciones adversas inmunomediadas (miocarditis, miositis, polimiositis). Los pacientes que presenten estas reacciones así como otras tales como hepatitis, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo (incluyendo tiroiditis)), hipopituitarismo y nefritis inmunomediada deben tratarse conforme a la posología recomendada.

Descontinúe Imfinzi permanentemente en caso de neumonitis, elevación de transaminasas o bilirrubina total, colitis, nefritis, erupción cutánea o reacciones relacionadas con la infusión que sean severas o amenacen la vida.

Antes y durante el tratamiento con Imfinzi, controle a los pacientes en busca de pruebas hepáticas, de función tiroidea y renal anormales,

Embarazo y lactancia: Imfinzi puede causar daño fetal y reacciones adversas en lactantes. Las mujeres deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Las mujeres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de la última dosis.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009048 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 numeral 3.4.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto a pacientes Doc ID-003822104 V7.0. allegado mediante radicado 20201148819
- Información para prescribir IPP clave 3-2020 Doc ID-003822101 V8.0. allegado mediante radicado 20201148819

Nuevas indicaciones:

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

Imfinzi® (durvalumab) en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Imfinzi® en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis recomendada de Imfinzi depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. Imfinzi se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

^a Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^b Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.

^c Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda el aumento escalonado o la reducción de la dosis. Es posible que se requiera la suspensión o interrupción de la dosificación con base en la seguridad y tolerabilidad.

Las guías para el manejo de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento recomendadas para Imfinzi® y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI® Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal



Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - 5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5 - 3 x ULN	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente ^b	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		

Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente ^b	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3		
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{b,d}	Iniciar 1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

^a Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: límite superior normal

^b Considerar aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si hay empeoramiento o no hay mejoría. Tras la mejoría a Grado ≤ 1, se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de

corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. Después de la suspensión, se puede reanudar el tratamiento con **IMFINZI®** dentro de 12 semanas si las reacciones adversas mejoran a Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día.

IMFINZI® se debe discontinuar en forma permanente en caso de reacciones adversas Grado 3 o 4 (graves o que pongan en peligro la vida).

^c Si no se presenta mejoría en un plazo de 3 a 5 días a pesar del uso de corticosteroides, iniciar inmediatamente terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes, después de lo cual se puede reanudar el tratamiento con **IMFINZI®** con base en el criterio clínico.

^d Interrumpir **IMFINZI®** de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve a Grado ≤ 1 en un plazo de 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas. Para otras



reacciones adversas inmunomediadas no incluidas en la Tabla 1, se debe suspender Imfinzi® en caso de reacciones adversas Grado 4. Se debe considerar la suspensión de Imfinzi® en caso de reacciones adversas inmunomediadas Grado 3, a menos que el criterio clínico indique la interrupción. Se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con Imfinzi® ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta \leq Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. Imfinzi® se debe discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de Imfinzi® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de Imfinzi® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (\geq 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (\geq 65 años)

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de Imfinzi® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de Imfinzi® en pacientes con insuficiencia hepática. Imfinzi® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Consultar la sección posología y modo de administración, Tabla 2 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas y el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas.

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad.

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis, incluyendo neumonitis inmunomediada y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con Imfinzi® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con Imfinzi® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con Imfinzi® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Imfinzi® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con Imfinzi®

Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia suprarrenal

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal sintomática.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1 sintomática.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo sintomático.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con Imfinzi®.

Erupción inmunomediada

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis.

Otras reacciones adversas inmunomediadas



Dado el mecanismo de acción de Imfinzi®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas. Otras reacciones inmunomediadas son miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis y trombocitopenia inmune.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con Imfinzi®.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de Imfinzi como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y rash (erupción cutánea) (16,0%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).



Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de Imfinzi®

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ Tos productiva	Muy frecuente	646 (21.5%)	Poco frecuente	11 (0.4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3.8%)	Poco frecuente	26 (0.9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3.1%)	Raro	2 (-0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0.6%)	Poco frecuente	4 (0.1%)
Trastornos hepato biliares	Aspartato aminotransferasa aumentada o alanino aminotransferasa aumentada ^b	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0.8%)	Poco frecuente	12 (0.4%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0.6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)
	Colitis ^e	Poco frecuente	28(0.9%)	Poco frecuente	10 (0.3%)

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^f	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	137 (4.6%)		0
	Tiroiditis ^h	Poco frecuente	23 (0.8%)	Raro	2 (<0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0.6%)	Raro	3 (<0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	2 (<0.1%)	Raro	2 (<0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	105 (3.5%)	Raro	3 (<0.1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1.3%)		0
	Nefritis ⁱ	Poco frecuente	9 (0.3%)	Raro	2 (<0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ^j	Muy frecuente	480 (16.0%)	Poco frecuente	18 (0.6%)
	Prurito ^k	Muy frecuente	325 (10.8%)	Raro	1 (<0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuentes	22 (0.7%)	Rara	2 (<0.1%)
	Penfigoide ^l	Raro	3 (<0.1%)	NA	0
	Sudores nocturnos	Frecuentes	47 (1.6%)	Raros	1 (<0.1%)
Trastornos cardiacos	Miocarditis	Rara	1 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Edema periférico ^m	Frecuente	291 (9.7%)	Poco frecuente	9 (0.3%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Muy frecuentes	407 (13.5%)	Poco frecuentes	6 (0.2%)
	Neumonía ^{a, o}	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3.5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)	NA	0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^p	Frecuente	50 (1.7%)	Raras	1 (<0.1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5.9%)	Rara	2 (<0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	6 (0.2%)	Rara	1 (<0.1%)
	Polimiositis	No determinada ^q		No determinada ^q	5 (0.2%)
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	No determinada ^r		No determinada ^r	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia inmune	Rara	2 (0.06%)	Rara	1 (0.03%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^s	Frecuente	49 (1.6%)	Poco frecuente	5 (0.2%)

^a Incluyendo desenlace fatal.

^b Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.

^c Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.

^d Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.

^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.

^f Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.

^g Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.

^h Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.

ⁱ Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointerstitial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.

^j Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.

^k Incluye prurito generalizado y prurito.

^l Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.

^m Incluye edema periférico e hinchazón periférico.

ⁿ Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.

^o Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.

^p Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.

^q Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con Imfinzi en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^r Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con Imfinzi.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	2866	813 (28.4%)	69 (2.4%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	2858	891 (31.2%)	102 (3.6%)
Creatinina aumentada	2804	642 (22.9%)	13 (0.5%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	3006	566 (18.8%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	3006	545 (18.1%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de Imfinzi en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de Imfinzi y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con Imfinzi como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Las guías de manejo para estas reacciones adversas se describen posteriormente.

Neumonitis mediada por inmunidad

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina. Imfinzi fue discontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo Imfinzi®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con Imfinzi® y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con Imfinzi® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con Imfinzi® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con Imfinzi® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con Imfinzi®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab. En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con Imfinzi® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hepatitis inmuno-mediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. Imfinzi fue discontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió colitis inmuno-mediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. Imfinzi fue discontinuado en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmuno-mediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó Imfinzi debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó Imfinzi debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi ocurrió tiroiditis inmuno-mediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó Imfinzi debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada



En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 146 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente discontinuó Imfinzi debido a insuficiencia adrenal inmuno-mediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada en 16 (0,5%) pacientes incluyendo Grado 3 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 9-196). Catorce de los 16 pacientes recibieron terapia endocrina y 3 de 16 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó Imfinzi debido a diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada. Ocurrió resolución en 11 pacientes.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó Imfinzi debido a hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió nefritis inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. Imfinzi fue discontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4-333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Imfinzi fue discontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Nuevas interacciones:

Durvalumab es una inmunoglobulina y las vías de eliminación primaria de durvalumab son catabolismo proteico a través del sistema reticuloendotelial o distribución mediada dirigida; por lo tanto, no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos (PK) formales de interacción medicamentosa con durvalumab, dado que no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas. La interacción medicamentosa PK entre durvalumab y la quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó interacción medicamentosa PK clínicamente significativa.



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.2.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

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

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis recomendada de Imfinzi depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1.

Imfinzi se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

^a Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

^b Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.

^c Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda el aumento escalonado o la reducción de la dosis. Es posible que se requiera la suspensión o interrupción de la dosificación con base en la seguridad y tolerabilidad.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las guías para el manejo de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento recomendadas para Imfinzi® y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI® Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - 5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5 - 3 x ULN	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente ^b	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		



Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente ^b	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide)	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3		
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{b,d}	Iniciar 1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

^a Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: límite superior normal

^b Considerar aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si hay empeoramiento o no hay mejoría. Tras la mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de

corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. Después de la suspensión, se puede reanudar el tratamiento con **IMFINZI®** dentro de 12 semanas si las reacciones adversas mejoran a Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día.

IMFINZI® se debe discontinuar en forma permanente en caso de reacciones adversas Grado 3 o 4 (graves o que pongan en peligro la vida).

^c Si no se presenta mejoría en un plazo de 3 a 5 días a pesar del uso de corticosteroides, iniciar inmediatamente terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes, después de lo cual se puede reanudar el tratamiento con **IMFINZI®** con base en el criterio clínico.

^d Interrumpir **IMFINZI®** de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve a Grado ≤ 1 en un plazo de 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas. Para otras reacciones adversas inmunomediadas no incluidas en la Tabla 1, se debe suspender **Imfinzi®** en caso de reacciones adversas Grado 4. Se debe considerar la suspensión de **Imfinzi®** en caso de reacciones adversas inmunomediadas Grado 3, a menos que el criterio clínico indique la interrupción. Se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con **Imfinzi®** ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta \leq Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. **Imfinzi®** se debe discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes:

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de **Imfinzi®** en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente

Pacientes pediátricos y adolescentes:

La seguridad y efectividad de **Imfinzi®** no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.



Adultos mayores (≥ 65 años):

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥ 65 años)

Insuficiencia renal:

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de Imfinzi® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de Imfinzi® en pacientes con insuficiencia hepática. Imfinzi® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Método de administración: Para administración por vía intravenosa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Consultar la sección posología y modo de administración, tabla 2 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas y el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas.

Neumonitis inmunomediada:

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad.

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis, incluyendo neumonitis inmunomediada y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con Imfinzi® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con Imfinzi® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con Imfinzi® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con Imfinzi® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada:

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con Imfinzi®

Colitis inmunomediada:

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea.



Endocrinopatías inmunomediadas:

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas:

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento.

Insuficiencia suprarrenal:

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal sintomática.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada:

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1 sintomática.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados:

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo sintomático.

Nefritis inmunomediada:

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con Imfinzi®.

Erupción inmunomediada:

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con Imfinzi®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis.

Otras reacciones adversas inmunomediadas:

Dado el mecanismo de acción de Imfinzi®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas. Otras reacciones inmunomediadas son miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis y trombocitopenia inmune.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con Imfinzi®.

Inmunogenicidad:

La inmunogenicidad de Imfinzi® en monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 10 mg/kg cada 2 semanas, o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluable a efectos de la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. Se



detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) contra durvalumab en el 0,5% de los pacientes (12/2280). La presencia de ACF no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la seguridad. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ACF en la eficacia. En base a un análisis PK poblacional, se espera una exposición ligeramente menor en pacientes positivos para ACF; sin embargo, la reducción de la exposición PK es menor del 30% comparado con un paciente típico y no se considera clínicamente relevante.

En el ensayo CASPIAN, de 201 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables por la presencia de ACF, 0 (0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. El impacto del análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento sobre la PK, seguridad clínica y eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de reacciones adversas al medicamento:

La seguridad de Imfinzi como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y rash (erupción cutánea) (16,0%).

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).



Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de Imfinzi®

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ Tos productiva	Muy frecuente	646 (21.5%)	Poco frecuente	11 (0.4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3.8%)	Poco frecuente	26 (0.9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3.1%)	Raro	2 (<0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0.6%)	Poco frecuente	4 (0.1%)
Trastornos hepato biliares	Aspartato aminotransferasa aumentada o alanino aminotransferasa aumentada ^b	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0.8%)	Poco frecuente	12 (0.4%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0.6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)
	Colitis ^e	Poco frecuente	28(0.9%)	Poco frecuente	10 (0.3%)

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^f	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	137 (4.6%)		0
	Tiroiditis ^h	Poco frecuente	23 (0.8%)	Raro	2 (<0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0.6%)	Raro	3 (<0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	2 (< 0.1%)	Raro	2 (< 0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	105 (3.5%)	Raro	3 (<0.1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1.3%)		0
	Nefritis ⁱ	Poco frecuente	9 (0.3%)	Raro	2 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ^j	Muy frecuente	480 (16.0%)	Poco frecuente	18 (0.6%)
	Prurito ^k	Muy frecuente	325 (10.8%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuentes	22 (0.7%)	Rara	2 (< 0.1%)
	Penfigoide ^l	Raro	3 (<0.1%)	NA	0
	Sudores nocturnos	Frecuentes	47 (1.6%)	Raros	1 (< 0.1%)
Trastornos cardiacos	Miocarditis	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (<0.1%)

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Edema periférico ^m	Frecuente	291 (9.7%)	Poco frecuente	9 (0.3%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^a	Muy frecuentes	407 (13.5%)	Poco frecuentes	6 (0.2%)
	Neumonía ^{a,º}	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3.5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)	NA	0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^p	Frecuente	50 (1.7%)	Raras	1 (<0.1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5.9%)	Rara	2 (<0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	6 (0.2%)	Rara	1 (<0.1%)
	Polimiositis	No determinada ^g		No determinada ^g	5 (0.2%)
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	No determinada ^f		No determinada ^f	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia inmune	Rara	2 (0.06%)	Rara	1 (0.03%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^h	Frecuente	49 (1.6%)	Poco frecuente	5 (0.2%)

^a Incluyendo desenlace fatal.

^b Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.

^c Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.

^d Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.

^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.

^f Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.

^g Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.

^h Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.

ⁱ Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.

^j Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.

^k Incluye prurito generalizado y prurito.

^l Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.

^m Incluye edema periférico e hinchazón periférico.

ⁿ Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.

^º Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.

^p Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



^q Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con Imfinzi en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.

^r Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con Imfinzi.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	2866	813 (28.4%)	69 (2.4%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	2858	891 (31.2%)	102 (3.6%)
Creatinina aumentada	2804	642 (22.9%)	13 (0.5%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	3006	566 (18.8%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	3006	545 (18.1%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de Imfinzi en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de Imfinzi y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el apéndice.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con Imfinzi como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Las guías de manejo para estas reacciones adversas se describen posteriormente.

Neumonitis mediada por inmunidad:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió neumonitis inmuno- mediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina. Imfinzi fue discontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo Imfinzi®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con Imfinzi® y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con Imfinzi® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con Imfinzi® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con Imfinzi® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con Imfinzi®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab. En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con Imfinzi® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hepatitis inmuno-mediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. Imfinzi fue discontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió colitis inmuno-mediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. Imfinzi fue discontinuado en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmuno-mediadas:

Hipotiroidismo inmuno-mediado:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmuno-mediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó Imfinzi debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó Imfinzi debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.



Tiroiditis inmuno-mediada:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi ocurrió tiroiditis inmuno-mediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó Imfinzi debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 146 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente discontinuó Imfinzi debido a insuficiencia adrenal inmuno-mediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada en 16 (0,5%) pacientes incluyendo Grado 3 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 9-196). Catorce de los 16 pacientes recibieron terapia endocrina y 3 de 16 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó Imfinzi debido a diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada. Ocurrió resolución en 11 pacientes.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó Imfinzi debido a hipofisitis /hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió nefritis inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. Imfinzi fue discontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4-333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Imfinzi fue discontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes. **Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y se deben tratar como se recomienda en la posología.**



Reacciones relacionadas con la infusión:

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de Imfinzi, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Otras reacciones adversas inmunomediadas:

Dado el mecanismo de acción de Imfinzi, pueden ocurrir otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se han observado en pacientes tratados con Imfinz en monoterapia: miastenia grave, miocarditis, miositis, polimiositis, meningitis, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. Se han comunicado acontecimientos de pancreatitis en el programa de ensayos clínicos. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Nuevas interacciones:

Durvalumab es una inmunoglobulina y las vías de eliminación primaria de durvalumab son catabolismo proteico a través del sistema reticuloendotelial o distribución mediada dirigida; por lo tanto, no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos (PK) formales de interacción medicamentosa con durvalumab, dado que no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas. La interacción medicamentosa PK entre durvalumab y la quimioterapia se evaluó en el estudio CASPIAN y no se identificó interacción medicamentosa PK clínicamente significativa.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto en cuanto a precauciones y advertencias y reacciones adversas.

3.4.2.8 BAVENCIO

Expediente : 20131917
Radicado : 20201149291
Fecha : 26/08/2020
Interesado : Merck S.A.

Composición:
Cada mL contiene 20mg de Avelumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia. El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias: La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.



Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos (ver endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune).

neumonitis inmunitaria.

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria grado ≥ 3 o grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunitaria.

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria grado ≥ 3 .

Colitis inmunitaria.

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de grado 2 o grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente grado 3.

Endocrinopatías inmunitarias.

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.



Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo / hipertiroidismo).

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de grado ≥ 3 .

Insuficiencia suprarrenal.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenosa o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de grado ≥ 3 .

Diabetes mellitus tipo 1.

Avelumab puede provocar diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo 1. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis grado 2 o mayor, avelumab se debe suspender para nefritis grado 2 o grado 3 hasta que se haya resuelto a grado ≤ 1 , y discontinuar permanentemente para nefritis grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune.

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune grado 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión.



Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (grado 1) o moderada (grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Basado en CCDS 5.0 v. March2020 allegado mediante radicado No. 20201149291

Nuevas indicaciones:

Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia.

El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Bavencio® en combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab. La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

Dosificación

La dosis recomendada de Bavencio® es de 10 mg/kg de peso corporal administrada por vía intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

Sólo para la dosis fija de avelumab:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración de Bavencio® debe continuar de acuerdo con el cronograma recomendado en tanto que se sigan observando beneficios o hasta toxicidad inaceptable. Se recomienda que los pacientes clínicamente estables con indicios al inicio de una progresión del cáncer sigan con el tratamiento hasta que se confirme dicha progresión.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como una infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (con 12 horas de diferencia) con o sin alimentos hasta la progresión del cáncer o hasta toxicidad inaceptable.

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describe en la sección reacciones adversas.

Tabla 1: Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Suspender permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Suspender permanentemente.
Solo para el avelumab como monoterapia Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirubina total mayor a 3 veces ULN	Suspender permanentemente.
Solo para el avelumab en combinación con axitinib Hepatitis	La ALT o la AST es más de 3 y hasta 5 veces el ULN o la bilirubina total es más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN	Suspender temporalmente Bavencio® y el axitinib hasta que las reacciones adversas se reviertan a un grado 0 o 1 Si los efectos persisten (más de 5 días), se debe considerar un tratamiento con corticoesteroides con prednisona o un equivalente seguido de una reducción gradual. Considerar la posibilidad de una reexposición a Bavencio® o al axitinib o de una reexposición al Bavencio® seguida de una exposición al axitinib después de la recuperación*
	La ALT o la AST es más de 5 veces el ULN o más de 3 veces el ULN y a su vez la bilirubina total es más de 2 veces el ULN o la bilirubina total es más de 3 veces el ULN	Suspender permanentemente Bavencio® y el axitinib Considerar un tratamiento con corticoesteroides
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Suspender permanentemente.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Suspender permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, pancreatitis, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba. 	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Para cualquiera de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal) • Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune • Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas • Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o mas 	Suspender permanentemente.

*Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

* Se debe considerar reducir la dosis de acuerdo con la información del producto del axitinib si se vuelve a exponer el paciente al axitinib.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® como monoterapia, o en combinación con axitinib en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Administración

Bavencio® se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición.

Bavencio® tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La perfusión de Bavencio® no debe ser administrado como un empuje intravenoso o inyección en bolo.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab cuando se usa el avelumab como monoterapia o en combinación con axitinib, relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe detener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe disminuir progresivamente la dosis, mínimo un mes luego de la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

Las reacciones adversas inmunomediadas que se describen a continuación con más detalle muestran la exposición al avelumab como monoterapia en el estudio EMR100070-001 y en el estudio EMR100070-003, en el cual 1738 pacientes recibieron dosis de avelumab de 10 mg/kg cada 2 semanas. Esto incluyó a 88 pacientes con carcinoma de las células de Merkel con metástasis (EMR100070-003) y 242 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o con metástasis en el estudio EMR100070-001. En el estudio EMR100070-001, 1650 pacientes con 13 tipos de tumores diferentes fueron tratados con dosis de avelumab de 10 mg/kg.

Neumonitis inmunomediada

La neumonitis inmunomediada, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunomediada y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunomediada. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunomediada Grado 2 hasta su resolución, y suspender permanentemente para neumonitis inmunomediada Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente.

Solo para el avelumab como monoterapia

El 1.2% (21/1738) de los pacientes tratados con una monoterapia con avelumab desarrollaron una neumonitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 1 (0.1%) con un desenlace mortal, 1 (0.1%) con una neumonitis inmunomediada de grado 4 y 5 pacientes (0.3%) con una de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis inmunomediada fue de 2.5 meses (rango: 3 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 7 semanas (rango: 4 días a más de 4 meses).

Se discontinuó el avelumab en el 0.3% (6/1738) de los pacientes debido a una neumonitis



inmunomediada. Los 21 pacientes con neumonitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 17 (81%) de los 21 pacientes se trataron con dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 8 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La neumonitis inmunomediada se resolvió en 12 (57%) de los 21 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 0.6% (3/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron una neumonitis inmunomediada. De estos pacientes, ninguno experimentó una neumonitis inmunomediada de grado ≥ 3 .

La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis inmunomediada fue de 3.7 meses (rango: 2.7 meses a 8.6 meses). La mediana de la duración fue de 2.6 meses (rango: 3.3 semanas a más de 7.9 meses).

La neumonitis inmunomediada no llevó a suspender el tratamiento con el avelumab en ningún paciente. Los 3 pacientes con neumonitis inmunomediada se trataron con dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 3.3 meses (rango: 3 semanas a 22.3 meses). La neumonitis inmunomediada se resolvió en 2 (66.7%) de los 3 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Hepatitis inmunomediada

La hepatitis inmunomediada, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunomediada y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunomediada. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunomediada de Grado 2 hasta su resolución y suspendido permanentemente para la hepatitis inmunomediada Grado ≥ 3 .

Solo para el avelumab como monoterapia

En los pacientes tratados con una monoterapia con avelumab, el 0.9% (16/1738) de ellos desarrollaron una hepatitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 2 (0.1%) que tuvieron un desenlace mortal y 11 (0.6%) pacientes con hepatitis inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la hepatitis inmunomediada fue de 3.2 meses (rango: 1 semana a 15 meses). La mediana de la duración fue de 2.5 meses (rango: 1 día a más de 7.4 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.5% (9/1738) de los pacientes debido a una hepatitis inmunomediada. Los 16 pacientes con hepatitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 15 (94%) de los 16 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 14 días (rango: 1 día a 2.5 meses). La hepatitis inmunomediada se resolvió en 9 (56%) de los 16 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 6.3% (31/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron una hepatitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 18 (3.7%) con una hepatitis inmunomediada de grado 3 y 3 (0.6%) con una de grado 4.



La mediana del tiempo hasta el inicio de la hepatitis inmunomediada fue de 2.3 meses (rango: 2.1 semanas a 14.5 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 semanas (rango: 2 días a 8.9 meses).

Se suspendió el avelumab en el 4.7% (23/489) de los pacientes debido a una hepatitis inmunomediada. Se trató la hepatitis de los 31 pacientes que tenían hepatitis inmunomediada; 30 (96.8%) pacientes se trataron con corticoesteroides y 1 paciente con un inmunosupresor no esteroideo. Veintiocho (90.3%) de los 31 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 2.4 semanas (rango: 1 día a 10.2 meses). La hepatitis inmunomediada se resolvió en 27 (87.1%) de los 31 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

Hepatotoxicidad (en combinación con axitinib)

Se observó una hepatotoxicidad en pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib con valores elevados de la ALT y de la AST de grado 3 y de grado 4 a una frecuencia mayor a la esperada en comparación con el avelumab en monoterapia.

Los pacientes se deben vigilar con mayor frecuencia para detectar cambios y síntomas en la función hepática en comparación con la monoterapia con avelumab.

En caso de una hepatotoxicidad de grado 2 se debe suspender el avelumab hasta que se resuelva la misma y se debe retirar permanentemente en caso de que la hepatotoxicidad sea de grado 3 o de grado 4. Se debe considerar la administración de corticoesteroides en eventos de grado ≥ 2 .

Colitis inmunomediada

La colitis inmunomediada, incluida la diarrea inmunomediada, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunomediada de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y suspendido permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunomediada recurrente Grado 3.

Solo para el avelumab como monoterapia

En pacientes tratados con una monoterapia de avelumab, el 1.5% (26/1738) de los pacientes desarrollaron colitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 7 (0.4%) que tuvieron una colitis de grado 3 inmunomediada.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis inmunomediada fue de 2.1 meses (rango: 2 días a 11 meses). La mediana de la duración fue de 6 semanas (rango: 1 día a más de 14 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.5% (9/1738) de los pacientes debido a una hepatitis inmunomediada. Los 26 pacientes con colitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 15 (58%) de los 26 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2.3 meses). La colitis inmunomediada se resolvió en 18 (70%) de los 26 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.



Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 2.7% (13/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron una colitis inmunomediada. De estos pacientes, hubo 9 (1.8%) con colitis de grado 3 inmunomediada.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis inmunomediada fue de 5.1 meses (rango: 2.3 semanas a 14 meses). La mediana de la duración fue de 1.6 semanas (rango: 1 día a más de 9 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.4% (2/489) de los pacientes debido a una colitis inmunomediada. Los 13 pacientes con una colitis inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 12 (92.3%) de los 13 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 2.3 semanas (rango: 5 días a 4.6 meses). La colitis inmunomediada se resolvió en 10 (76.9%) de los 13 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Endocrinopatías inmunomediadas

Los trastornos de tiroides inmunomediados y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique con base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 .

Solo para el avelumab como monoterapia

El 6% (98/1738) de los pacientes tratados con una monoterapia de avelumab, desarrollaron trastornos tiroideos inmunomediados. De estos pacientes hubo 90 (5%) con hipotiroidismo, 7 (0.4%) con hipertiroidismo y 4 (0.2%) con tiroiditis. De estos pacientes hubo 3 (0.2%) que tuvieron una disfunción tiroidea inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la disfunción tiroidea fue de 2.8 meses (rango: 2 semanas a 13 meses). La mediana de la duración no se pudo estimar (rango: 1 día a más de 26 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.1% (2/1738) de los pacientes debido a una disfunción tiroidea inmunomediada. Las disfunciones tiroideas se resolvieron en 7 (7%) de los 98 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 24.7% (121/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron disfunciones tiroideas inmunomediadas. De éstos, 111 (22.7%) tuvieron hipotiroidismo, 17 (3.5%) tuvieron hipertiroidismo y 7 (1.4%) tuvieron tiroiditis. De estos pacientes, hubo 2 (0.4%) que tuvieron una disfunción tiroidea inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la disfunción tiroidea fue de 2.8 meses (rango: 3.6 semanas a 19.3 meses). La mediana de la duración no se pudo estimar (rango: 8 días a más de 23.9 meses).



Se suspendió el avelumab en el 0.2% (1/489) de los pacientes debido a una disfunción tiroidea inmunomediada. Las disfunciones tiroideas se resolvieron en 15 (12.4%) de los 121 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenoso o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 .

Solo para el avelumab como monoterapia

El 0.5% (8/1738) de los pacientes tratados con una monoterapia de avelumab, desarrollaron una insuficiencia suprarrenal inmunomediada. De estos pacientes, hubo 1 (0.1%) con una insuficiencia suprarrenal inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal inmunomediada fue de 2.5 meses (rango: 1 día a 8 meses). La mediana de la duración no se pudo estimar (rango: 2 días a más de 6 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.1% (2/1738) de los pacientes debido a una insuficiencia suprarrenal inmunomediada. Los 8 pacientes con insuficiencia suprarrenal inmunomediada se trataron con corticoesteroides: 4 (50%) de los 8 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides sistémicos (≥ 40 mg de prednisona u otro equivalente), seguidos de una disminución gradual durante una mediana de 1 día (rango: 1 día a 24 días).

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

El 1.8% (9/489) de los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib desarrollaron insuficiencia suprarrenal inmunomediada. De estos pacientes, hubo 2 (0.4%) con insuficiencia suprarrenal inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la insuficiencia suprarrenal inmunomediada fue de 5.5 meses (rango: 3.6 semanas a 8.7 meses). La mediana de la duración fue de 2.8 meses (rango: 3 días a más de 15.5 meses).

La insuficiencia suprarrenal inmunomediada no hizo que sea necesario retirar el tratamiento con el avelumab en ningún paciente. Ocho (88.9%) pacientes con insuficiencia suprarrenal inmunomediada se trataron con corticoesteroides y 2 (25%) de los 8 pacientes recibieron dosis elevadas de corticoesteroides (≥ 40 mg de prednisona u otro equivalente) durante una mediana de 8 días (rango: 5 días a 11 días). La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 4 (44.4%) de los 9 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Solo para el avelumab como monoterapia

La diabetes de tipo 1 sin otro origen se observó en el 0.1% (2/1738) de los pacientes, entre los cuales se observaron dos reacciones de grado 3 que obligaron a interrumpir de forma permanente el avelumab.



Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, se observó una diabetes de tipo 1 sin otro origen en el 1.0% (5/489) de los pacientes. De estos pacientes, había 1 (0.2%) con diabetes de tipo 1 de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la diabetes de tipo 1 fue de 1.9 meses (rango: 1.1 meses a 7.3 meses).

Se suspendió el avelumab en el 0.2% (1/489) de los pacientes debido a la diabetes de tipo 1. Los 5 pacientes con diabetes de tipo 1 se trataron con insulina. La diabetes de tipo 1 no se resolvió en ninguno de los pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Nefritis y disfunción renal inmunomediada

Avelumab puede provocar nefritis inmunomediada, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤ 1 , y suspender permanentemente para nefritis Grado 4.

Solo para el avelumab como monoterapia

La nefritis inmunomediada se observó en el 0.1% (1/1738) de los pacientes que recibieron avelumab, lo que llevó a interrumpir permanentemente el avelumab.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

En los pacientes tratados con avelumab en combinación con axitinib, se produjo una nefritis inmunomediada en el 0.4% (2/489) de los pacientes.

De estos pacientes, hubo 2 (0.4%) con nefritis inmunomediada de grado 3.

La mediana del tiempo hasta el inicio de la nefritis inmunomediada fue de 1.2 meses (rango: 2.9 semanas a 1.8 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 semanas (rango: más de 4 días a 1.3 semanas).

La nefritis inmunomediada no llevó a interrumpir el avelumab en ningún paciente. Los 2 pacientes con nefritis inmunomediada se trataron con dosis elevadas de corticoesteroides durante una mediana de 1.1 semanas (rango: 3 días a 1.9 semanas). La nefritis inmunomediada se resolvió en 1 (50%) de los 2 pacientes en el momento del cierre de la base de datos.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunomediadas clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico y síndrome Guillain- Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción



adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide.

Avelumab debe ser suspendido permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que suspenderse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe suspender permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en pacientes que recibieron avelumab en estudios clínicos. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab. El 0.6% (11/1738) de los pacientes con estas reacciones adversas relacionadas con la infusión de grado 3 o 4 recibieron corticoesteroides por vía intravenosa.

Nuevas Reacciones Adversas:

La seguridad de avelumab como agente único, ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070-001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88)

Carcinoma de células de Merkel

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003.



Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	15	10
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

Carcinoma de Células Renales

Se evaluó la seguridad del avelumab en combinación con axitinib en un total de 434 pacientes en el estudio B9991003, un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento en el que 873 pacientes con carcinoma de células renales avanzado sin tratamiento previo recibieron 10 mg/kg de avelumab por vía intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib por vía oral dos veces al día (n=434) o 50 mg de sunitinib por vía oral una vez al día durante 4 semanas seguido de 2 semanas de descanso (n = 439).

Las reacciones adversas presentadas en la Tabla 3 describen el perfil de la seguridad del avelumab en combinación con axitinib en 434 pacientes con carcinoma renal avanzado.

Tabla 3: Reacciones adversas con una frecuencia de más del 10% en pacientes que reciben avelumab en combinación con axitinib y con una mayor incidencia que en el grupo con sunitinib (diferencia entre los grupos $\geq 5\%$ [todos los grados] o $\geq 2\%$ [grados 3 a 4]) en el estudio B9991003.



Reacciones adversas	Avelumab más axitinib (N=434) (cierre de datos: junio-2018)	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos endócrinos		
Hipotiroidismo	24.9	0.2
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	62.2	6.7
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración		
Escalofríos	15.9	0.2
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento		
Reacciones relacionadas con la infusión	12.2	1.6
Investigaciones		
Disminución del peso	19.8	3.0
Aumento de la alanina transaminasa (ALT)	17.3	6.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	19.6	0.9
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disfonia	31.1	0.5
Disnea	19.8	3.0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	49.5	25.6

Las siguientes reacciones adversas se observaron en <10% de los pacientes que recibieron avelumab en combinación con axitinib (N = 434) en el estudio B9991003. Se incluyeron estas reacciones adversas debido a su intensidad o a su importancia clínica de acuerdo con la evaluación médica de la posible relación causal. Las reacciones adversas inmunomediadas basadas en la revisión médica están marcadas con un asterisco (*).

Infecciones e infestaciones: Erupción pustular*

Trastornos endócrinos: hiperglucemia*, hipofisitis*

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis necrotizante*, pancreatitis autoinmunitaria*

Trastornos hepato biliares: función hepática anormal*, hepatotoxicidad *, hepatitis inmunomediada*, trastornos hepáticos*

Investigaciones: aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, disminución de la hormona estimulante de la tiroides en sangre*, prueba de la función hepática aumentada*

Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantemas medicamentosos*

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían avelumab a lo largo de los estudios clínicos o experiencia postmarketing. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica con base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

Desórdenes cardiacos: Miocarditis*

Desórdenes Endocrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*.

Desórdenes de la vista: Uveítis*.

Desórdenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*, pancreatitis*



Desórdenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia

Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.

Análisis: Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea*, aumento de transaminasa*.

Desórdenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Desordenes del tejido conectivo y musculo-esquelético: Miositis*.

Desordenes del sistema nervioso: Miastenia gravis, Síndrome Miasténico, Síndrome de Guillain Barre*.

Desordenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis*.

Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: erupción maculopapular*, erupción pruriginosa*, eritema*, erupción generalizada*, erupción eritematosa*, erupción macular*, erupción papular*, dermatitis exfoliativa*, eritema multiforme*, penfigoide*, prurito generalizado*.

*Reacciones adversas inmuno-relacionadas con base a la revisión médica.

Inmunogenicidad

Solo para el avelumab como monoterapia:

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos anti-fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.

Solo para el avelumab en combinación con axitinib:

De los 480 pacientes con al menos un resultado válido, en cualquier momento, para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco (ADA) tratados con 10 mg/kg de avelumab como infusión intravenosa cada 2 semanas en combinación con 5 mg de axitinib dos veces al día, 453 sujetos constituyeron casos válidos para los anticuerpos dirigidos contra el fármaco durante el tratamiento y 66 (14.6%) tuvieron un resultado positivo. Se usó un nuevo método para determinar los anticuerpos dirigidos contra el fármaco con una mejor sensibilidad y tolerancia del ensayo al fármaco en la población con carcinoma renal avanzado. En general, no se observó una alteración en el perfil farmacocinético ni una mayor incidencia de las reacciones debidas a la infusión o de los efectos sobre la eficacia cuando se generan anticuerpos contra el avelumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y teniendo en cuenta que el estudio allegado JAVELIN renal 101 a fecha de corte del 20 de junio de 2018 presenta resultados de sobrevida global aún inmaduros, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que es indispensable conocer resultados de sobrevida global más maduros tanto en pacientes con expresión PD-L1 negativa, como en los

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PD-L1 positivo (considerando que este desenlace fue incluido como uno de los criterios de valoración primera en el estudio B9991003). Adicionalmente, la Sala solicita al interesado que allegue los resultados de calidad de vida del estudio mencionado.

3.4.2.9 HYQVIA 100 mg/mL

Expediente : 20091369
Radicado : 20201151599
Fecha : 28/08/2020
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 100mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento sustitutivo en adultos (= 18 años) en síndromes de inmunodeficiencia primaria como:

- Hipogammaglobulinemia y agammaglobulinemia congénitas.
- Inmunodeficiencia variable común.
- Inmunodeficiencia combinada grave.

Déficits de las subclases de IgG con infecciones recurrentes.

Tratamiento de sustitución en adultos (= 18 años) en mielomas o leucemias linfocíticas crónicas con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

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

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA.

Hipersensibilidad sistémica a la hialuronidasa o a hialuronidasa humana recombinante.

No debe administrarse de forma intravenosa.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 3 allegado mediante radicado No. 20201151599
- Información para prescribir versión 3 allegado mediante radicado No. 20201151599
- Declaración sucinta versión 3 allegado mediante radicado No. 20201151599

Nuevas indicaciones:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) con:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos



- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.

*FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Grupo Etario:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

Dosificación:

La terapia de sustitución debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

Terapia de sustitución

El medicamento debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de sustitución puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en pacientes con déficit de peso o con sobrepeso. Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía.

Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina

La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/l es del orden de 0,4-0,8 g/kg de peso corporal por mes. El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se medirán y valorarán junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar unas concentraciones mínimas mayores (> 6 g/l).

Al inicio de la terapia, se recomienda que los intervalos entre tratamientos para las primeras perfusiones se prolonguen de forma gradual de una dosis 1 a la semana a una dosis cada 3 o 4 semanas. La dosis mensual acumulada de IG 10% debe dividirse en dosis cada semana, cada 2 semanas, etc, según los intervalos de tratamiento establecidos con HyQvia.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía intravenosa

Para los pacientes que cambian directamente de la administración intravenosa de inmunoglobulina o que han recibido una dosis intravenosa previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento anterior con la inmunoglobulina intravenosa. Si los pacientes siguieron previamente una pauta de dosificación cada 3 semanas, se puede aumentar el intervalo a 4 semanas administrando los mismos equivalentes semanales.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía subcutánea

Para los pacientes que estén recibiendo actualmente inmunoglobulina por vía subcutánea, la dosis inicial de HyQvia será la misma que para el tratamiento subcutáneo, pero puede ajustarse para intervalos de 3 o 4 semanas. La primera perfusión de HyQvia debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

Inmunodeficiencias secundarias

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada es 0,2 a 0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Los niveles valle de IgG deben medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección.

La dosis debe ajustarse según necesidad para lograr una protección óptima contra la infección; puede necesitarse un aumento en los pacientes que presentan infecciones persistentes; puede considerarse una disminución de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Población pediátrica

La posología en los niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, ya que se determina para cada indicación según el peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de la enfermedad anteriormente mencionada.

- Este medicamento es únicamente para vía subcutánea; no lo administre por vía intravenosa.
- Antes de la administración, examine visualmente ambos componentes de HyQvia para comprobar que no hayan cambiado de color ni contengan partículas.
- Espere a que el producto refrigerado alcance la temperatura ambiente antes de usarlo. No utilice aparatos para calentar, como los microondas.
- No agitar.
- Este medicamento consta de dos viales. No mezcle los componentes de este medicamento.

Cada vial de IG 10% se suministra con la cantidad adecuada correspondiente de hialuronidasa humana recombinante como se indica en la tabla siguiente. Se debe administrar el contenido completo del vial de hialuronidasa humana recombinante independientemente de que se haya administrado el contenido completo del vial de IG 10%. Los dos componentes del medicamento se deben administrar de forma secuencial a través de la misma aguja, comenzando por la hialuronidasa humana recombinante seguida de IG 10%, tal y como se describe a continuación.

Esquema de administración de HyQvia.		
Hialuronidasa humana recombinante	Inmunoglobulina humana normal 10%	
Volumen (ml)	Proteína (gramos)	Volumen (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Durante y después de la administración subcutánea de inmunoglobulina, incluida HyQvia, se pueden producir pérdidas en el lugar de perfusión. Se debe considerar la utilización de agujas más largas y/o más de un lugar de perfusión. Cualquier cambio en el tamaño de la aguja debe supervisarlos el médico.

En caso de que la perfusión subcutánea de HyQvia se utilice para el tratamiento en casa, la terapia debe iniciarla y supervisarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes en casa. Se formará al paciente en las técnicas de perfusión, en el uso de una bomba de perfusión o bomba de perfusión continua, en el mantenimiento de un diario del tratamiento, en el reconocimiento de posibles reacciones adversas graves y en las medidas que hay que adoptar si estas se producen.

HyQvia puede utilizarse para administrar una dosis terapéutica completa en uno o dos lugares de perfusión con una periodicidad máxima de una vez cada cuatro semanas. Ajuste la frecuencia y el número de lugares de perfusión teniendo en cuenta el volumen, el tiempo de perfusión total y la tolerabilidad, de forma que el paciente reciba la misma dosis semanal equivalente. Si un paciente no recibe una dosis, administre la dosis omitida lo antes posible y retome el tratamiento programado según corresponda.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El componente de IG 10 % debe perfundirse utilizando una bomba. rHuPH20 se puede administrar manualmente o por perfusión con una bomba. Puede ser necesario utilizar una aguja de, al menos, 24 gauge que permita realizar la perfusión con ritmos de 300 ml/h/lugar de perfusión. Sin embargo, si resulta aceptable utilizar una velocidad de perfusión menor, se pueden usar agujas con menor diámetro. En el caso del vial de hialuronidasa humana recombinante de 1,25 ml, utilice una aguja de 18-22 gauge para extraer el contenido del vial, con el fin de evitar empujar o desgarrar el tapón; en el caso de los viales de los restantes tamaños, se puede utilizar una aguja o un dispositivo sin aguja para extraer el contenido del vial.

Los lugares recomendados para la perfusión del medicamento son la parte central y la parte superior del abdomen y los muslos. Si se utilizan dos lugares, deberán estar en lados opuestos del cuerpo. Evitar las prominencias óseas y las zonas con cicatrices. El medicamento no se debe perfundir en o cerca de una zona infectada o con inflamación aguda ya que se corre el riesgo de extender la infección localizada.

Se recomienda administrar la hialuronidasa humana recombinante a velocidad constante y la velocidad de administración de la IG 10% no deberá incrementarse por encima de lo recomendado, especialmente si el paciente ya ha comenzado el tratamiento con HyQvia.

Primero, se perfunde la dosis completa de hialuronidasa humana recombinante a una velocidad de 1 a 2 ml/minuto por lugar de perfusión o en función de la tolerancia. Perfunda la dosis completa de IG 10% por lugar de perfusión utilizando la misma aguja subcutánea en los diez minutos siguientes a la administración de la hialuronidasa humana recombinante.

Se recomiendan las siguientes velocidades de perfusión para IG 10% por lugar de perfusión:

Intervalo/minutos	Sujetos < 40 kg		Sujetos ≥ 40 kg	
	Primeras dos perfusiones (ml/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/lugar de perfusión)	Primeras dos perfusiones (ml/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/lugar de perfusión)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Resto de la perfusión	80	160	240	300

Si el paciente tolera las perfusiones iniciales de la dosis completa por lugar de perfusión a la máxima velocidad, se puede considerar aumentar la velocidad de las perfusiones sucesivas a criterio del médico y el paciente.

Nuevas contraindicaciones:

HyQvia no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Hipersensibilidad al principio activo (IgG) o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA. Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa o la hialuronidasa humana recombinante.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Si HyQvia se administra por accidente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían sufrir un shock.



Se debe respetar la velocidad de perfusión recomendada. Durante el periodo de perfusión, se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes, particularmente en pacientes que inician el tratamiento.

Algunas reacciones adversas pueden aparecer de forma más frecuente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar de las formas siguientes:

- Perfundiendo primero el producto lentamente
- Asegurándose de que se realiza un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran algún síntoma durante el periodo de perfusión. Concretamente, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes que han cambiado de otro producto alternativo o en pacientes para los que ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior, se debe realizar un seguimiento de la primera perfusión durante la primera hora desde su administración para detectar posibles signos adversos.

Los demás pacientes deben permanecer en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

- Cuando el tratamiento se administre en casa, debe haber otra persona responsable que pueda tratar las reacciones adversas o solicitar ayuda en caso de que ocurra una reacción adversa grave. Los pacientes que se administren el tratamiento en casa y/o sus cuidadores deben ser formados para detectar los primeros signos de reacción de hipersensibilidad.

En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpirse la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y someter al paciente a un tratamiento para el shock.

No se observaron cambios crónicos en la piel en los ensayos clínicos. Debe recordarse a los pacientes que informen de cualquier inflamación crónica, nódulo o inflamación que aparezca en el lugar de perfusión y dure más de unos pocos días.

Hipersensibilidad a IG 10%

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Puede ocurrir específicamente en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA cuya única opción sea el tratamiento con productos con IgG solo deben tratarse con HyQvia si se les somete a un seguimiento médico exhaustivo.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

- Si un paciente tiene un riesgo alto de sufrir reacciones alérgicas, el medicamento solo se debe administrar cuando haya un tratamiento de apoyo disponible para las reacciones potencialmente mortales.
- Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de anafilaxia / hipersensibilidad (urticaria, prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias e hipotensión).
- Según la gravedad de la reacción asociada y la práctica clínica, la premedicación puede prevenir este tipo de reacciones.
- Si hay antecedentes conocidos de anafilaxia o hipersensibilidad grave a la inmunoglobulina humana, debe anotarse en la historia clínica del paciente.

Hipersensibilidad a la hialuronidasa humana recombinante



Cualquier sospecha de reacción alérgica o de tipo anafiláctico que se produzca tras la administración de hialuronidasa humana recombinante requiere la interrupción inmediata de la perfusión y, si fuera necesario, debe administrarse tratamiento médico estándar.

Inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante

Se han notificado casos de producción de anticuerpos no neutralizantes contra la hialuronidasa humana recombinante en pacientes que recibieron HyQvia en estudios clínicos. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos presenten una reacción cruzada con la PH20 endógena, que se expresa en los testículos, el epidídimo y el semen de los varones adultos. Se desconoce si estos anticuerpos pueden tener importancia clínica en los seres humanos.

Tromboembolia

Se han asociado acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos, tales como infarto de miocardio, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, al uso de inmunoglobulinas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de utilizar inmunoglobulinas. Se debe actuar con precaución con los pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Se debe realizar un seguimiento para detectar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre de los pacientes con riesgo de hiperviscosidad. La trombosis también puede producirse aunque no existan factores de riesgo conocidos.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de acontecimientos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico, y se les debe aconsejar que contacten con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecieran.

Anemia hemolítica

Los medicamentos que contienen inmunoglobulina contienen anticuerpos contra los grupos sanguíneos (por ejemplo, A, B, D) que pueden actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos se unen a los epítomos de los glóbulos rojos (que pueden detectarse con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa [DAT, (prueba de Coombs)]) y, en raras ocasiones, pueden causar una hemólisis. Los pacientes que reciben inmunoglobulina deben ser controlados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Insuficiencia renal aguda

Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que recibieron tratamiento intravenoso con inmunoglobulina, especialmente con aquellos productos que contienen sacarosa (HyQvia no contiene sacarosa).

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y subcutánea; los síntomas suelen comenzar desde varias horas hasta 2 días después del tratamiento con inmunoglobulina. Se debe informar a los pacientes de los primeros síntomas, que incluyen cefalea intensa, contractura de la nuca, adormecimiento, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede provocar la remisión del AMS en varios días sin secuelas. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.



El SMA puede ocurrir con más frecuencia cuando se asocia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas (2 g/kg). Según los datos recogidos tras la comercialización, no se ha observado ninguna correlación clara entre el síndrome de meningitis aséptica y la administración de dosis más elevadas. Se observó una mayor incidencia de dicho síndrome en las mujeres.

Información importante sobre algunos de los componentes de HyQvia

Este medicamento no contiene azúcares.

La IG 10% contiene trazas de sodio. La hialuronidasa humana recombinante contiene 4,03 mg de sodio por ml, con una dosis máxima diaria de aproximadamente 120 mg. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la perfusión de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de superficie eritrocitarios (por ejemplo, A, B, D) puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

Las perfusiones de medicamentos que contienen inmunoglobulina pueden provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de β -D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la perfusión del medicamento.

Agentes transmisibles

La inmunoglobulina humana normal y la albúmina sérica humana (estabilizante de la hialuronidasa humana recombinante) se producen a partir del plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante en la seguridad viral

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe dejar constancia de forma clara del nombre y el número de lote del producto administrado.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia fueron reacciones locales. Las RA adversas sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de estas RA fueron de leves a moderadas.

Inmunoglobulina humana normal

Las reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda pueden aparecer de forma ocasional.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica transitoria, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda.

Reacciones locales en los lugares de perfusión: se pueden producir con frecuencia hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, hematomas y erupción cutánea.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de inmunoglobulina.

Hialuronidasa humana recombinante

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante la experiencia post-comercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas por vía subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o de fluidos administrados por vía subcutánea han sido reacciones locales leves en el lugar de la perfusión, como eritema y dolor. Se han notificado de forma más frecuente casos de edema asociados con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un ensayo pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el ensayo clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o de la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de HyQvia se evaluó en 4 estudios clínicos (160602, 160603, 160902 y 161101) en 124 pacientes únicos con EIP que recibieron 3.202 perfusiones.

La tabla que figura a continuación está en consonancia con el sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC y nivel de término preferido).



Las frecuencias por perfusión se han evaluado mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
Clasificación de Organos del Sistema MedDra (SOC)	Muy frecuentes ($> 1/10$)	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 gastrointestinales		Vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluidos dolor y dolor a la palpación en la zona superior e inferior del abdomen), diarrea	Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones locales (total)*: dolor en el lugar de perfusión (incluidos malestar, dolor a la palpación y dolor inguinal)	Reacciones locales (total): Eritema en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión (incluidos hinchazón local y edema), prurito en el lugar de perfusión (incluido, prurito vulvovaginal) Pirexia, trastornos asténicos (incluidos astenia, fatiga, letargia y malestar general)	Reacciones locales (total): Cambio de color en el lugar de perfusión, contusión en el lugar de perfusión (incluidos hematoma, hemorragia), masa en el lugar de perfusión (incluidos nódulos), calor en el lugar de perfusión, induración del lugar de perfusión, edema gravitacional/hinchazón genital ^b (incluidos edema genital e hinchazón escrotal y tumefacción vulvovaginal) Edema (incluido edema periférico, hinchazón), escalofrío, hiperhidrosis	Sensación de ardor
Exploraciones complementarias			Prueba de Coombs directa positiva	

Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
Clasificación de Organos del Sistema MedDra (SOC)	Muy frecuentes ($> 1/10$)	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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor torácico musculoesquelético	Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña, mareo	Parestesia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema, erupción (incluida eritematosa, papular, maculopapular), prurito, urticaria	
Trastornos vasculares			Hipertensión, aumento de la presión arterial	
Trastornos renales y urinarios				Hemosiderinuria

*Las siguientes RA no se incluyen en la tabla pero se han incluido en el cálculo de la frecuencia de las reacciones locales: sensación de calor, parestesia en el lugar de perfusión.



^b El edema gravitacional/hinchazón genital se observó tras la administración en los cuadrantes abdominales inferiores.

Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización (la frecuencia de estas reacciones es: frecuencia no conocida [no puede estimarse a partir de los datos disponibles]):

Infecciones e infestaciones: meningitis aséptica

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: enfermedad de tipo gripal, pérdida en el lugar de perfusión.

Además de las reacciones adversas anteriormente enumeradas, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para los productos de inmunoglobulina administrados por vía subcutánea:

Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilatoide, temblor, taquicardia, hipotensión, rubefacción, palidez, frialdad periférica, disnea, parestesia oral, hinchazón de cara, dermatitis alérgica, rigidez musculoesquelética, urticaria en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, alanina aminotransferasa elevada.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico pivotal incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e inflamación en la zona de perfusión. Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica

Los resultados de estudios clínicos indican perfiles de seguridad similares en los adultos y la población pediátrica, incluidas la naturaleza, la frecuencia, la gravedad y la reversibilidad de las reacciones adversas.

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.

Sobredosis

Se desconocen las consecuencias de una sobredosis.

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados, como sarampión, rubeola, paperas y varicela, durante un periodo de, al menos, 6 semanas y hasta 3 meses. Tras la administración de este medicamento, debe pasar un intervalo de 3 meses antes de vacunar con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso



del sarampión, esta interacción puede llegar hasta 1 año. Por tanto, a los pacientes vacunados frente al sarampión se les debe comprobar el estado de los anticuerpos.

Población pediátrica

Las interacciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto versión 3 allegado mediante radicado No. 20201151599**
- **Información para prescribir versión 3 allegado mediante radicado No. 20201151599**
- **Declaración sucinta versión 3 allegado mediante radicado No. 20201151599**

Nuevas indicaciones:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) con:

- **Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos**
- **Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.**

*FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo.

Nueva dosificación / grupo etario:

Grupo Etario:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

Dosificación:

La terapia de sustitución debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología:

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

Terapia de sustitución:

El medicamento debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de sustitución puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en pacientes con déficit de peso o con sobrepeso.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía.

Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina:

La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/l es del orden de 0,4-0,8 g/kg de peso corporal por mes. El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se medirán y valorarán junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar unas concentraciones mínimas mayores (> 6 g/l).

Al inicio de la terapia, se recomienda que los intervalos entre tratamientos para las primeras perfusiones se prolonguen de forma gradual de una dosis 1 a la semana a una dosis cada 3 o 4 semanas. La dosis mensual acumulada de IG 10% debe dividirse en dosis cada semana, cada 2 semanas, etc, según los intervalos de tratamiento establecidos con HyQvia.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía intravenosa:

Para los pacientes que cambian directamente de la administración intravenosa de inmunoglobulina o que han recibido una dosis intravenosa previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento anterior con la inmunoglobulina intravenosa. Si los pacientes siguieron previamente una pauta de dosificación cada 3 semanas, se puede aumentar el intervalo a 4 semanas administrando los mismos equivalentes semanales.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía subcutánea:

Para los pacientes que estén recibiendo actualmente inmunoglobulina por vía subcutánea, la dosis inicial de HyQvia será la misma que para el tratamiento subcutáneo, pero puede ajustarse para intervalos de 3 o 4 semanas. La primera perfusión de HyQvia debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es 0,2 a 0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Los niveles valle de IgG deben medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección.

La dosis debe ajustarse según necesidad para lograr una protección óptima contra la infección; puede necesitarse un aumento en los pacientes que presentan infecciones persistentes; puede considerarse una disminución de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Población pediátrica:

La posología en los niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, ya que se determina para cada indicación según el peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de la enfermedad anteriormente mencionada.

- Este medicamento es únicamente para vía subcutánea; no lo administre por vía intravenosa.
- Antes de la administración, examine visualmente ambos componentes de HyQvia para comprobar que no hayan cambiado de color ni contengan partículas.
- Espere a que el producto refrigerado alcance la temperatura ambiente antes de usarlo. No utilice aparatos para calentar, como los microondas.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No agitar.
- Este medicamento consta de dos viales. No mezcle los componentes de este medicamento.

Cada vial de IG 10% se suministra con la cantidad adecuada correspondiente de hialuronidasa humana recombinante como se indica en la tabla siguiente. Se debe administrar el contenido completo del vial de hialuronidasa humana recombinante independientemente de que se haya administrado el contenido completo del vial de IG 10%. Los dos componentes del medicamento se deben administrar de forma secuencial a través de la misma aguja, comenzando por la hialuronidasa humana recombinante seguida de IG 10%, tal y como se describe a continuación.

Esquema de administración de HyQvia.		
Hialuronidasa humana recombinante	Inmunoglobulina humana normal 10%	
Volumen (ml)	Proteína (gramos)	Volumen (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Durante y después de la administración subcutánea de inmunoglobulina, incluida HyQvia, se pueden producir pérdidas en el lugar de perfusión. Se debe considerar la utilización de agujas más largas y/o más de un lugar de perfusión. Cualquier cambio en el tamaño de la aguja debe supervisararlo el médico.

En caso de que la perfusión subcutánea de HyQvia se utilice para el tratamiento en casa, la terapia debe iniciarla y supervisarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes en casa. Se formará al paciente en las técnicas de perfusión, en el uso de una bomba de perfusión o bomba de perfusión continua, en el mantenimiento de un diario del tratamiento, en el reconocimiento de posibles reacciones adversas graves y en las medidas que hay que adoptar si estas se producen.

HyQvia puede utilizarse para administrar una dosis terapéutica completa en uno o dos lugares de perfusión con una periodicidad máxima de una vez cada cuatro semanas. Ajuste la frecuencia y el número de lugares de perfusión teniendo en cuenta el volumen, el tiempo de perfusión total y la tolerabilidad, de forma que el paciente reciba la misma dosis semanal equivalente. Si un paciente no recibe una dosis, administre la dosis omitida lo antes posible y retome el tratamiento programado según corresponda.

El componente de IG 10 % debe perfundirse utilizando una bomba. rHuPH20 se puede administrar manualmente o por perfusión con una bomba. Puede ser necesario utilizar una aguja de, al menos, 24 gauge que permita realizar la perfusión con ritmos de 300 ml/h/lugar de perfusión. Sin embargo, si resulta aceptable utilizar una velocidad de perfusión menor, se pueden usar agujas con menor diámetro. En el caso del vial de hialuronidasa humana recombinante de 1,25 ml, utilice una aguja de 18-22 gauge para extraer el contenido del vial, con el fin de evitar empujar o desgarrar el tapón; en el caso de los viales de los restantes tamaños, se puede utilizar una aguja o un dispositivo sin aguja para extraer el contenido del vial.

Los lugares recomendados para la perfusión del medicamento son la parte central y la parte superior del abdomen y los muslos. Si se utilizan dos lugares, deberán estar en lados opuestos del cuerpo. Evitar las prominencias óseas y las zonas con cicatrices. El medicamento no se debe perfundir en o cerca de una zona infectada o con inflamación aguda ya que se corre el riesgo de extender la infección localizada.

Se recomienda administrar la hialuronidasa humana recombinante a velocidad constante y la velocidad de administración de la IG 10% no deberá incrementarse por



encima de lo recomendado, especialmente si el paciente ya ha comenzado el tratamiento con HyQvia.

Primero, se perfunde la dosis completa de hialuronidasa humana recombinante a una velocidad de 1 a 2 ml/minuto por lugar de perfusión o en función de la tolerancia. Perfunda la dosis completa de IG 10% por lugar de perfusión utilizando la misma aguja subcutánea en los diez minutos siguientes a la administración de la hialuronidasa humana recombinante.

Se recomiendan las siguientes velocidades de perfusión para IG 10% por lugar de perfusión:

Intervalo/minutos	Sujetos < 40 kg		Sujetos ≥ 40 kg	
	Primeras dos perfusiones (ml/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/lugar de perfusión)	Primeras dos perfusiones (ml/hora/lugar de perfusión)	2-3 perfusiones siguientes (ml/hora/lugar de perfusión)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Resto de la perfusión	80	160	240	300

Si el paciente tolera las perfusiones iniciales de la dosis completa por lugar de perfusión a la máxima velocidad, se puede considerar aumentar la velocidad de las perfusiones sucesivas a criterio del médico y el paciente.

Nuevas contraindicaciones:

HyQvia no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Hipersensibilidad al principio activo (IgG) o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA
 Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa o la hialuronidasa humana recombinante.

Nuevas precauciones y advertencias:

Si HyQvia se administra por accidente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían sufrir un shock.

Se debe respetar la velocidad de perfusión recomendada. Durante el periodo de perfusión, se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes, particularmente en pacientes que inician el tratamiento.

Algunas reacciones adversas pueden aparecer de forma más frecuente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar de las formas siguientes:

- Perfundiendo primero el producto lentamente
- Asegurándose de que se realiza un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran algún síntoma durante el periodo de perfusión. Concretamente, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes que han cambiado de otro producto alternativo o en pacientes para los que ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior, se debe



realizar un seguimiento de la primera perfusión durante la primera hora desde su administración para detectar posibles signos adversos.

Los demás pacientes deben permanecer en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

- Cuando el tratamiento se administre en casa, debe haber otra persona responsable que pueda tratar las reacciones adversas o solicitar ayuda en caso de que ocurra una reacción adversa grave. Los pacientes que se administren el tratamiento en casa y/o sus cuidadores deben ser formados para detectar los primeros signos de reacción de hipersensibilidad.

En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpirse la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y someter al paciente a un tratamiento para el shock.

No se observaron cambios crónicos en la piel en los ensayos clínicos. Debe recordarse a los pacientes que informen de cualquier inflamación crónica, nódulo o inflamación que aparezca en el lugar de perfusión y dure más de unos pocos días.

Hipersensibilidad a IG 10%:

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Puede ocurrir específicamente en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA cuya única opción sea el tratamiento con productos con IgG solo deben tratarse con HyQvia si se les somete a un seguimiento médico exhaustivo.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

- Si un paciente tiene un riesgo alto de sufrir reacciones alérgicas, el medicamento solo se debe administrar cuando haya un tratamiento de apoyo disponible para las reacciones potencialmente mortales.
- Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de anafilaxia / hipersensibilidad (urticaria, prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias e hipotensión).
- Según la gravedad de la reacción asociada y la práctica clínica, la premedicación puede prevenir este tipo de reacciones.
- Si hay antecedentes conocidos de anafilaxia o hipersensibilidad grave a la inmunoglobulina humana, debe anotarse en la historia clínica del paciente.

Hipersensibilidad a la hialuronidasa humana recombinante:

Cualquier sospecha de reacción alérgica o de tipo anafiláctico que se produzca tras la administración de hialuronidasa humana recombinante requiere la interrupción inmediata de la perfusión y, si fuera necesario, debe administrarse tratamiento médico estándar.

Inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante:

Se han notificado casos de producción de anticuerpos no neutralizantes contra la hialuronidasa humana recombinante en pacientes que recibieron HyQvia en estudios clínicos. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos presenten una reacción cruzada con la PH20 endógena, que se expresa en los testículos, el epidídimo y el semen de los varones adultos. Se desconoce si estos anticuerpos pueden tener importancia clínica en los seres humanos.



Tromboembolia:

Se han asociado acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos, tales como infarto de miocardio, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, al uso de inmunoglobulinas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de utilizar inmunoglobulinas. Se debe actuar con precaución con los pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Se debe realizar un seguimiento para detectar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre de los pacientes con riesgo de hiperviscosidad. La trombosis también puede producirse, aunque no existan factores de riesgo conocidos.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de acontecimientos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico, y se les debe aconsejar que contacten con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecieran.

Anemia hemolítica:

Los medicamentos que contienen inmunoglobulina contienen anticuerpos contra los grupos sanguíneos (por ejemplo, A, B, D) que pueden actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos se unen a los epítomos de los glóbulos rojos (que pueden detectarse con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa [DAT, (prueba de Coombs)]) y, en raras ocasiones, pueden causar una hemólisis. Los pacientes que reciben inmunoglobulina deben ser controlados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Insuficiencia renal aguda:

Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que recibieron tratamiento intravenoso con inmunoglobulina, especialmente con aquellos productos que contienen sacarosa (HyQvia no contiene sacarosa).

Síndrome de meningitis aséptica (SMA):

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y subcutánea; los síntomas suelen comenzar desde varias horas hasta 2 días después del tratamiento con inmunoglobulina. Se debe informar a los pacientes de los primeros síntomas, que incluyen cefalea intensa, contractura de la nuca, adormecimiento, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede provocar la remisión del AMS en varios días sin secuelas. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con más frecuencia cuando se asocia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas (2 g/kg). Según los datos recogidos tras la comercialización, no se ha observado ninguna correlación clara entre el síndrome de meningitis aséptica y la administración de dosis más elevadas. Se observó una mayor incidencia de dicho síndrome en las mujeres.

Información importante sobre algunos de los componentes de HyQvia:

Este medicamento no contiene azúcares.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La IG 10% contiene trazas de sodio. La hialuronidasa humana recombinante contiene 4,03 mg de sodio por ml, con una dosis máxima diaria de aproximadamente 120 mg. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencia con pruebas serológicas:

Después de la perfusión de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de superficie eritrocitarios (por ejemplo, A, B, D) puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

Las perfusiones de medicamentos que contienen inmunoglobulina pueden provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de β -D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la perfusión del medicamento.

Agentes transmisibles:

La inmunoglobulina humana normal y la albúmina sérica humana (estabilizante de la hialuronidasa humana recombinante) se producen a partir del plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante en la seguridad viral.

Trazabilidad:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe dejar constancia de forma clara del nombre y el número de lote del producto administrado.

Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia fueron reacciones locales. Las RA adversas sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de estas RA fueron de leves a moderadas.



Inmunoglobulina humana normal:

Las reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda pueden aparecer de forma ocasional.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica transitoria, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda.

Reacciones locales en los lugares de perfusión: se pueden producir con frecuencia hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, hematomas y erupción cutánea.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de inmunoglobulina.

Hialuronidasa humana recombinante:

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante la experiencia post-comercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas por vía subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o de fluidos administrados por vía subcutánea han sido reacciones locales leves en el lugar de la perfusión, como eritema y dolor. Se han notificado de forma más frecuente casos de edema asociados con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante:

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un ensayo pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el ensayo clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o de la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

Tabla de reacciones adversas:

La seguridad de HyQvia se evaluó en 4 estudios clínicos (160602, 160603, 160902 y 161101) en 124 pacientes únicos con EIP que recibieron 3.202 perfusiones.

La tabla que figura a continuación está en consonancia con el sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias por perfusión se han evaluado mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
Clasificación de Organos del Sistema MedDra (SOC)	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluidos dolor y dolor a la palpación en la zona superior e inferior del abdomen), diarrea	Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones locales (total)*: dolor en el lugar de perfusión (incluidos malestar, dolor a la palpación y dolor inguinal)	Reacciones locales (total): Eritema en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión (incluidos hinchazón local y edema), prurito en el lugar de perfusión (incluido, prurito vulvovaginal) Pirexia, trastornos asténicos (incluidos astenia, fatiga, letargia y malestar general)	Reacciones locales (total): Cambio de color en el lugar de perfusión, contusión en el lugar de perfusión (incluidos hematoma, hemorragia), masa en el lugar de perfusión (incluidos nódulos), calor en el lugar de perfusión, induración del lugar de perfusión, edema gravitacional/hinchazón genital ^b (incluidos edema genital e hinchazón escrotal y tumefacción vulvovaginal) Edema (incluido edema periférico, hinchazón), escalofrío, hiperhidrosis	Sensación de ardor
Exploraciones complementarias			Prueba de Coombs directa positiva	

Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
Clasificación de Organos del Sistema MedDra (SOC)	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100)	Raras (>1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor torácico musculoesquelético	Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña, mareo	Parestesia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema, erupción (incluida eritematosa, papular, maculopapular), prurito, urticaria	
Trastornos vasculares			Hipertensión, aumento de la presión arterial	
Trastornos renales y urinarios				Hemosiderinuria

*Las siguientes RA no se incluyen en la tabla pero se han incluido en el cálculo de la frecuencia de las reacciones locales: sensación de calor, parestesia en el lugar de perfusión.

^b El edema gravitacional/hinchazón genital se observó tras la administración en los cuadrantes abdominales inferiores.

Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la



comercialización (la frecuencia de estas reacciones es: frecuencia no conocida [no puede estimarse a partir de los datos disponibles]):

Infecciones e infestaciones: meningitis aséptica

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: enfermedad de tipo gripal, pérdida en el lugar de perfusión.

Además de las reacciones adversas anteriormente enumeradas, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para los productos de inmunoglobulina administrados por vía subcutánea:

Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide, temblor, taquicardia, hipotensión, rubefacción, palidez, frialdad periférica, disnea, parestesia oral, hinchazón de cara, dermatitis alérgica, rigidez musculoesquelética, urticaria en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, alanina aminotransferasa elevada.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico pivotal incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e inflamación en la zona de perfusión. Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica:

Los resultados de estudios clínicos indican perfiles de seguridad similares en los adultos y la población pediátrica, incluidas la naturaleza, la frecuencia, la gravedad y la reversibilidad de las reacciones adversas.

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.

Sobredosis:

Se desconocen las consecuencias de una sobredosis.

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados, como sarampión, rubeola, paperas y varicela, durante un periodo de, al menos, 6 semanas y hasta 3 meses. Tras la administración de este medicamento, debe pasar un intervalo de 3 meses antes de vacunar con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta interacción puede llegar hasta 1 año. Por tanto, a los pacientes vacunados frente al sarampión se les debe comprobar el estado de los anticuerpos.



Población pediátrica:

Las interacciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

3.4.2.10 FASENRA® 30 mg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA

Expediente : 20145261
Radicado : 20201153524
Fecha : 01/09/2020
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada de 1 mL contiene 30 mg de Benralizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Fasenra está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μ l) no controlada a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados y agonistas β De acción prolongada

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a benralizumab o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias:

Fasenra® no se debe usar para tratar las exacerbaciones asmáticas agudas.

Consultar al médico si su asma permanece sin control o empeora después de iniciar el tratamiento.

No se recomienda la discontinuación brusca de corticosteroides sistémicos después del inicio del tratamiento. La disminución de las dosis de corticosteroides debe ser gradual y realizarse con la supervisión de un médico.

Se han producido reacciones de hipersensibilidad tras la administración de Fasenra®. Estas reacciones suelen manifestarse en las horas siguientes a la administración, pero en algunos casos tienen un comienzo tardío.

En caso de reacción de hipersensibilidad, hay que suspender Fasenra®.

No se conoce si Fasenra® puede influir en la respuesta de un paciente contra las infecciones por helmintos.

Se debe tratar a los pacientes con infecciones preexistentes por helmintos antes de iniciar el tratamiento. Si los pacientes se infectan mientras reciben el tratamiento y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe suspender Fasenra® hasta que se resuelva la infección.

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

- Modificación de indicaciones

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de dosificación
- Inserto para pacientes: Fuente Doc ID-003838800 V7.0, basado en CPIL Australia Diciembre 2019 allegado mediante radicado No. 20201153524
- Información para prescribir Clave 3-2020, fecha de preparación de la versión Mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20201153524

Nuevas indicaciones:

Fasenra® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μl o ≥ 150 células / μl si está en tratamiento con corticosteroides orales) con exacerbaciones frecuentes con o sin hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β de acción prolongada.

Nueva dosificación:

Posología

La dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas.

Población pediátrica

Los datos disponibles sobre FASENRA® en adolescentes de 12 a menores de 18 años se describen en la sección propiedades farmacodinámicas, sin embargo, no es posible realizar recomendaciones posológicas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FASENRA® en niños de 6 a 11 años.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

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

Forma de administración

FASENRA® debe administrarse como inyección subcutánea por un profesional de la salud. En línea con la práctica clínica, se recomienda monitorear a los pacientes después de la administración de agentes biológicos.

FASENRA® se debe administrar en el muslo o abdomen. Si alguien más administra la inyección también se puede utilizar la parte superior del brazo. No administrar en áreas de piel sensible, con hematomas, eritematosa o con induraciones.

Un paciente puede autoadministrarse FASENRA o el cuidador del paciente puede administrar FASENRA si su profesional de la salud determina que es apropiado. Sin embargo, el profesional de la salud debe garantizar el inicio y el seguimiento adecuados de los pacientes. La capacitación adecuada en la técnica de inyección subcutánea utilizando la jeringa debe ser proporcionada de acuerdo con las "Instrucciones de uso".

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto para pacientes: Fuente Doc ID-003838800 V7.0, basado en CPIL Australia Diciembre 2019 allegado mediante radicado No. 20201153524
- Información para prescribir Clave 3-2020, fecha de preparación de la versión Mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20201153524

Nuevas indicaciones:

Benralizumab está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células / μl o ≥ 150 células / μl si está en tratamiento con corticosteroides orales) con exacerbaciones frecuentes con o sin hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β de acción prolongada.

Nueva dosificación:

Posología:

La dosis recomendada es de 30 mg de benralizumab mediante inyección subcutánea cada 4 semanas para las 3 primeras dosis y luego cada 8 semanas.

Población pediátrica:

Los datos disponibles sobre FASENRA® en adolescentes de 12 a menores de 18 años se describen en la sección propiedades farmacodinámicas, sin embargo, no es posible realizar recomendaciones posológicas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de FASENRA® en niños de 6 a 11 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática:

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

Forma de administración:

FASENRA® debe administrarse como inyección subcutánea por un profesional de la salud. En línea con la práctica clínica, se recomienda monitorear a los pacientes después de la administración de agentes biológicos.

FASENRA® se debe administrar en el muslo o abdomen. Si alguien más administra la inyección también se puede utilizar la parte superior del brazo. No administrar en áreas de piel sensible, con hematomas, eritematosa o con induraciones.

Un paciente puede autoadministrarse FASENRA o el cuidador del paciente puede administrar FASENRA si su profesional de la salud determina que es apropiado. Sin embargo, el profesional de la salud debe garantizar el inicio y el seguimiento adecuados de los pacientes. La capacitación adecuada en la técnica de inyección subcutánea utilizando la jeringa debe ser proporcionada de acuerdo con las "Instrucciones de uso".

3.4.2.11 TISSEEL LYO

Expediente : 20002154
Radicado : 20201154786
Fecha : 02/09/2020
Interesado : Laboratorios Baxter S.A

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada frasco vial contiene:

- Vial 1 (polvo estéril liofilizado) Fibrinogeno 72-110 mg/ ml (91mg)
- Vial 2 (solución estéril) Aprontinina 3000 KIU / ml en 1,2, 5 ml
- Vial 3 (polvo estéril liofilizado) Trombina humana 500 IU / ml
- Vial 4 (solución estéril) Cloruro de calcio dihidratado 40 umol /ml (1,2 o 5ml)

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado

Indicaciones: (Del Registro)

El kit de Tisseel Lyo es un tratamiento de soporte cuando las técnicas estándar de cirugía son insuficientes. Se utiliza para lograr la hemostasis, sellar o pegar tejido y ayudar a la cicatrización de heridas. Es indicado para ser utilizado en casos de anastomosis gastrointestinal, neurocirugías cuando el contacto con cerebro-fluido espinal o duramadre pueden ocurrir.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad conocida a las proteínas bovinas. Se debe evitar su inyección en la mucosa nasal, pues se han observado reacciones alérgicas anafilácticas severas y se pueden presentar casos de tromboembolias.

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

Nuevas indicaciones:

Tisseel se emplea como tratamiento de apoyo cuando los métodos quirúrgicos tradicionales parecen ser insuficientes:

- para mejorar la hemostasia
- como adhesivo de tejidos, para mejorar la curación de heridas o para sellar suturas en cirugía vascular y en el tracto gastrointestinal, en procedimientos en el sistema nervioso y en intervenciones quirúrgicas en donde es posible el contacto con el líquido cerebroespinal o la duramadre (p.ej., ENT, cirugía oftálmica y cerebral).
- para el pegado de tejidos; p.ej., para unir injertos de piel.

Tisseel también es eficaz en pacientes que son tratados con la preparación inhibidora de la coagulación Heparina.

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

Nuevas indicaciones:

Tisseel se emplea como tratamiento de apoyo cuando los métodos quirúrgicos tradicionales parecen ser insuficientes:

- **Para mejorar la hemostasia**
- **Como adhesivo de tejidos, para mejorar la curación de heridas o para sellar suturas en cirugía vascular y en el tracto gastrointestinal, en procedimientos en el sistema nervioso y en intervenciones quirúrgicas en donde es posible el contacto con el líquido cerebroespinal o la duramadre (p.ej., ENT, cirugía oftálmica y cerebral).**

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para el pegado de tejidos; p.ej., para unir injertos de piel.

Tisseel también es eficaz en pacientes heparinizados.

**3.4.2.12 BENLYSTA 400 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
BENLYSTA 120 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Expediente : 20066631 / 20048122
Radicado : 20191189956 / 20201157229
20191189958 / 20201153968
Fecha : 04/09/2020; 01/09/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial contiene 400 mg de Belimumab (80 mg/mL después de la reconstitución).
Cada vial contiene 120 mg de Belimumab (80 mg/mL después de la reconstitución).

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presenten nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra bBnlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves, y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumococcica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de Benlysta en la fertilidad humana. En estudios realizados en animales, no se han evaluado los efectos en la fertilidad masculina y femenina.

Embarazo

Existen datos limitados acerca del uso de Benlysta en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios formales. Los anticuerpos inmunoglobulina g (IgG), incluyendo



belimumab, pueden atravesar la placenta. Benlysta debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Si se quiere garantizar la prevención del embarazo, las mujeres en edad reproductiva deben utilizar métodos anticonceptivos adecuados mientras se utiliza Benlysta y por lo menos cuatro meses después del último tratamiento con Benlysta.

Los estudios realizados en animales no indicaron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto a toxicidad materna, embarazo o desarrollo embriofetal. Los hallazgos relacionados con el tratamiento se limitaron a reducciones reversibles en el recuento de células b en monos lactantes. Se debe monitorear una disminución de células b en los lactantes de madres tratadas y dependiendo de los resultados, considerar el retrasar la vacunación con virus vivos. La reducción de células b en lactantes puede también interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de Benlysta durante la lactancia. No existen datos acerca de la excreción de belimumab en la leche humana, o de la absorción sistémica de belimumab después de la ingestión. Aunque, belimumab se excretó en la leche de monos macacos, la literatura publicada sugiere que el consumo de leche materna en neonatos humanos y lactantes no resulta en absorción clínicamente significativa de anticuerpos igg maternos hacia la circulación.

Se recomienda tomar una decisión acerca del tratamiento con Benlysta en madres en lactancia, tomando en cuenta la importancia de la lactancia para el lactante y la importancia del fármaco para la madre, y cualquier potencial efecto adverso por belimumab para el lactante o por la condición materna subyacente.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006136 y 2020006266 respectivamente, emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GDS15-IP12-1 del 19 de febrero del 2019 allegado mediante radicación inicial
- Información para prescribir versión GDS15-IP12-1 del 19 de febrero del 2019 allegado mediante radicación inicial

Nuevas indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes de 5 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.



Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños

El régimen de dosificación recomendado para niños de 5 años en adelante es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de belimumab en niños menores de 5 años, por lo tanto, no se recomienda su uso en niños menores de 5 años.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida



No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.



Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).

Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Nuevas reacciones adversas:

Adultos.

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a *Benlysta* (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a



la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercadeo.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
Trastornos de la sangre y tejido linfático		Leucopenia	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea y náuseas		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades	
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo			Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo.

En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Niños de 5 años en adelante.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 52 semanas de un estudio controlado con placebo en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, con antecedentes de tratamientos concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda ampliar el grupo etario a partir de los 12 años de edad.

La Sala considera que la información disponible en el grupo de 5 a 12 años de edad es muy reducida para poder sacar conclusiones sobre el balance beneficio-riesgo. Así mismo, considera prudente esperar datos adicionales en este grupo etario.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/ grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nuevas indicaciones:

Belimumab está indicado como terapia complementaria en pacientes de 12 años de edad y mayores con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y administración:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Benlysta se administra por vía intravenosa mediante infusión, y debe reconstituirse y diluirse antes de la administración.

Benlysta debe ser administrado por un profesional entrenado en el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad incluyendo la anafilaxia.

Benlysta debe administrarse en infusión durante un periodo de 1 hora.

Benlysta no debe administrarse como push o bolo intravenoso.

La velocidad de infusión puede disminuirse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción a la infusión. La infusión debe suspenderse inmediatamente si el paciente experimenta una reacción adversa potencialmente mortal.

Se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta.

Premedicación en pacientes con alergias:

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta.

Adultos:

El régimen de dosificación recomendado es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Niños:

El régimen de dosificación recomendado para niños de 12 años en adelante es de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas.

Pacientes de edad avanzada:

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.



Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal.

Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida:

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones a la infusión:

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y a la infusión que pueden ser graves y pueden ser fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Puede administrarse premedicación con un antihistamínico oral, con o sin un antipirético, antes de la infusión de Benlysta. Hay insuficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o gravedad de las reacciones a la infusión. En estudios clínicos, las reacciones serias de hipersensibilidad y a la infusión afectaron a menos de 1% de los pacientes, e incluyeron reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Las reacciones a la infusión ocurrieron con mayor frecuencia en los dos primeros días de infusión y tendieron a disminuir con las infusiones subsiguientes. Por lo tanto, se debe monitorear a los pacientes durante y por un periodo apropiado después de la administración de Benlysta. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Riesgo de infecciones:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones crónicas.

Depresión y suicidio:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente en los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés):

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades:

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización:

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta.

Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones.

Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente neumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.

Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).

Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Nuevas reacciones adversas:

Adultos:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea, y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a *Benlysta* (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior	
Trastornos del sistema inmune		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
Trastornos psiquiátricos		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida
Trastornos de la sangre y tejido linfático		Leucopenia	
Trastornos del sistema nervioso		Migraña	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea y náuseas		
Trastornos musculoesqueléticos		Dolor en las extremidades	

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y del tejido conjuntivo			
Trastornos de piel y el tejido subcutáneo			Exantema Urticaria
Trastornos generales y en el sitio de administración		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión *	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción relacionada con la Infusión” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En estudios clínicos, la incidencia global de infecciones fue de 70% en el grupo recibiendo belimumab y 67% en el grupo recibiendo placebo. Infecciones que ocurrieron en al menos 3% de los pacientes recibiendo belimumab y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo, fueron nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis, y gastroenteritis viral. Infecciones serias ocurrieron en 5% de los pacientes recibiendo tanto belimumab o placebo; infecciones oportunistas graves significaron <1% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10 mg/kg y el 0.4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); No hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida grave o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo.

En la escala de clasificación de severidad de suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.



Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0.2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Niños de 5 años en adelante.

El perfil de reacciones adversas en pacientes pediátricos se basa en los datos de seguridad de 52 semanas de un estudio controlado con placebo en el que 53 pacientes con LES recibieron belimumab intravenoso 10 mg/kg los días 0, 14, 28 y luego cada 28 días, con antecedentes de tratamientos concomitantes. El perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en estudios clínicos en pacientes adultos.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir, por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.2.13. FIBRYGA

Expediente : 20150730
Radicado : 20201059529
Fecha : 13/03/2020
Interesado : Biospifar S.A.

Composición:
Cada vial de 50mL contiene 1 g de fibrinógeno humano

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

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

Nuevas indicaciones:
Tratamiento y profilaxis de sangrado en pacientes con hipo-dis o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado.

Como terapia complementaria para manejo de hemorragia severa incontrolada en hipofibrinogenemia adquirida por ejemplo:

- a. Incremento en consumo de fibrinógeno asociado con hemorragias potencialmente mortales no controladas en complicaciones obstétricas, cirugía o trauma.
- b. Alteración de la síntesis de fibrinógeno en pacientes con insuficiencia hepática grave o secundaria a un tratamiento con L-Asparaginasa.



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 los estudios clínicos que soporten las indicaciones propuestas debido a que adjunta los estudios principales FORMA-01, FORMA-02 que solo incluyen pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno, y el estudio FORMA-05, que corresponde a un estudio fase II, realizado con una casuística baja y para un tipo de cirugía específica como lo es la citoreducción por pseudomixoma peritoneal (PMP), lo que induce sesgo en el grupo. Adicionalmente, la Sala llama la atención que en la información farmacológica y en el PGR se establece que la seguridad del producto no se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática, siendo ésta una condición propuesta en la nueva indicación, por lo tanto, también debe presentar los estudios clínicos que sustenten esta indicación.

3.4.2.14 DARZALEX 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20201157322 / 20201161050
Fecha : 10/09/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL contiene 20 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

○ En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

○ En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

○ En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Nueva contraindicación

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones

Darzalextm puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRIS en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalextm.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mayoría de las RRIS ocurrieron en la primera infusión y fueron de grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRIS antes del tratamiento con Darzalextm. Interrumpir la infusión de darzalextm por las RRIS de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (grado 4), descontinuar permanentemente la administración de darzalextm e instituir el cuidado de emergencia.

Para reducir el riesgo de las RRIS retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de Darzalextm. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/trombocitopenia

Darzalextm puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia. Monitorear el recuento de células sanguíneas completas periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de Darzalextm para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de Darzalextm. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con Darzalextm se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RHD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con Darzalextm. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Darzalextm.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con Darzalextm y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con Darzalextm. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo Darzalex™, suspender el tratamiento con Darzalex™ y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con Darzalex™ en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de Darzalex™ durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la IgG1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse Darzalex™ durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con Darzalex™.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de Darzalex™ para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con Darzalex™, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Darzalex™ tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 29 ENERO 2020 allegado mediante radicado No. 20201161050
- Información para Prescribir versión CCDS 29 ENERO 2020 allegado mediante radicado No. 20201161050

Nuevas indicaciones:

DARZALEX™ está indicado:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Nueva dosificación:

Dosificación y administración

Vía intravenosa

DARZALEX™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas



Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX™, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.



La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección *Advertencias y precauciones*). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX (ver sección Estudios clínicos).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.



- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEX (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEX.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEX, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión (ver sección Estudios clínicos).

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEXTM no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la



eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Administración

DARZALEX es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección *Instrucciones de uso y manipulación y eliminación*.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg)^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX y manejar los síntomas.



El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).
- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.
- Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX.

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 2459 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 2303 pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*



Sistema de clasificación de órganos	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiperglucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEXTM durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (DVMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para DVMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP.

Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.



Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 11: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se



presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas a continuación en reflejan la exposición a DARZALEX para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se



presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m²) dos veces a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes ≥ 65 años y 6% de los pacientes < 65 años (ver sección Infecciones, Otras poblaciones especiales a continuación).

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275*



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^a	51	6	<1	39	4	0
Neumonía ^b	22	12	3	16	10	1
Bronquitis ^c	19	3	0	12	1	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

^b Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas a los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275

	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m²) y dexametasona una vez a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión ^a	44	2	0
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración			
Fatiga	16	4	0
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior ^b	69	5	0
Bronquitis ^c	20	0	0
Neumonía ^d	12	5	2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	25	0	0
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib-dexametasona

^a Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

^b Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

^d Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001

	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001



Sistema de clasificación de órganos	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
Reacción adversa	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0

Sistema de clasificación de órganos	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
Reacción adversa	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEXTM debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).



Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de Darzalex

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas ≥ 5%), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la



última infusión de DARZALEX antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellas reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%; DKd^a: 36%, Kd^a: 27%; DKd^b: 21%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkd^a: 5%, Kd^a: 3%; DKd^b: 0%.

^a Donde 20/56 mg/m² de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

^b Donde 20/70 mg/m² de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab: pancreatitis (1%).

La pancreatitis incluye los siguientes términos reportados: pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva e incremento de lipasa.

Otras poblaciones especiales



De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección *Reacciones adversas, Estudios clínicos*). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX se incluyeron en la Tabla 23. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

- Muy común $\geq 1/10$
- Común $\geq 1/100$ a $<1/10$
- Poco común $\geq 1/1000$ a $<1/100$
- Raro $\geq 1/10000$ a $<1/1000$
- Muy raro $<1/10000$, incluyendo reportes aislados
- Desconocido La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 23, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneas.

Tabla 23: Reacciones adversas postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones	Raro
Reactivación del virus de la hepatitis B	

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacción fármaco - fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotretol (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales



(proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa (ver sección Estudios clínicos).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Allegar datos más maduros del estudio CANDOR en curso, incluyendo datos de sobrevida global y calidad de vida, con el fin de sustentar la nueva asociación propuesta.

3.4.2.15. ENTEROGERMINA PLUS

Expediente : 20078798
Radicado : 20201158197
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 4000 millones de unidades de Esporas de *Bacillus clausii*

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones

Este medicamento es para uso por vía oral únicamente. No se debe inyectar ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de Enterogermina®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Reproducción

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre el uso de probióticos, incluido Enterogermina, en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de Enterogermina es seguro o no durante el embarazo. Enterogermina se debe usar durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el feto.

Lactancia

Se dispone de datos limitados sobre la presencia de Enterogermina en la leche materna, la producción de leche, o los efectos en el lactante amamantado. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de Enterogermina es seguro o no durante la lactancia. Enterogermina se debe usar durante la lactancia únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el niño amamantado.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCSI V3 LRC 12 Marzo 2020. Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201158197
- Información para Prescribir Versión CCSI V3 LRC 12 Marzo 2020. Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201158197

Nuevas indicaciones:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.
Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

INSERTO

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.
Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

Nuevas precauciones y advertencias:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave. ENTEROGERMINA® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

INSERTO

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas.

Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA, se debe a agregados de *Bacillus clausii* y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Hable con un profesional de la salud antes de tomar ENTEROGERMINA®, si está inmunocomprometido (sistema inmunitario significativamente debilitado con una capacidad reducida para combatir infecciones) o está hospitalizado debido a una enfermedad grave.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Nuevas reacciones adversas:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos:

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

INSERTO

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos:

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

En pacientes inmunocomprometidos (aquellos con un sistema inmunitario significativamente debilitado y una capacidad reducida para combatir infecciones) o pacientes hospitalizados debido a una enfermedad grave que toman ENTEROGERMINA®, se puede encontrar *Bacillus clausii* en la sangre y puede provocar una infección sanguínea grave.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada no es suficiente ni adecuada para sustentar la indicación, por lo tanto, el interesado debe:

Allegar estudios clínicos adicionales con comparadores, mayor casuística y metodología adecuada que permita establecer seguridad y eficacia del producto en la indicación solicitada.

3.4.2.16. ENTEROGERMINA 2000 MILLONES (2 MILLARDOS) /5mL SUSPENSIÓN ORAL

Expediente : 19952942
Radicado : 20201158203
Fecha : 07/09/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 2000 millones de unidades de Esporas de *Bacillus clausii*

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad a los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, suspéndase este y consulte al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico. Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de Enterogermina, se debe a agregados de *Bacillus clausii* y, por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar.

Precauciones para el uso:

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión Actualizada CCSI V3 LRC 12 marzo 2020. Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201158203
- Información para Prescribir Versión Actualizada CCSI V3 LRC 12 marzo 2020. Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201158203

Nuevas indicaciones:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

INSERTO

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

La disbacteriosis (disbiosis) hace referencia a la alteración en la microbiota intestinal, que puede estar asociada con disfunción o enfermedades tales como síndrome de intestino irritable y diarrea. Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

Nuevas precauciones y advertencias:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave. ENTEROGERMINA® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

INSERTO

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA, se debe a agregados de *Bacillus clausii* y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agitar el frasco antes de usar. Si el paciente recibe terapia con antibiótico, el producto debe ser administrado en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Hable con un profesional de la salud antes de tomar ENTEROGERMINA®, si está inmunocomprometido (sistema inmunitario significativamente debilitado con una capacidad reducida para combatir infecciones) o está hospitalizado debido a una enfermedad grave.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Nuevas reacciones adversas:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

INSERTO

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

En pacientes inmunocomprometidos (aquellos con un sistema inmunitario significativamente debilitado y una capacidad reducida para combatir infecciones) o pacientes hospitalizados debido a una enfermedad grave que toman ENTEROGERMINA®, se puede encontrar *Bacillus clausii* en la sangre y puede provocar una infección sanguínea grave.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información presentada no es suficiente ni adecuada para sustentar la indicación, por lo tanto, el interesado debe:

Allegar estudios clínicos adicionales con comparadores, mayor casuística y metodología adecuada que permita establecer seguridad y eficacia del producto en la indicación solicitada.

3.4.2.17. SAXENDA 6 mg /mL

Expediente : 20094683
Radicado : 20201159602
Fecha : 08/09/2020
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 6 mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de:

- ≥ 30 kg/m² o superior (obesidad), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la liraglutida o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase iv según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- Tratados con otros productos para el manejo del peso,
- Con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- Con insuficiencia renal severa,

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroide

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea.

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda® en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. La adición de Saxenda® en pacientes tratados con insulina no ha sido evaluada.



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 10 allegado mediante radicado No. 20201159602
- Información para Prescribir versión 10 allegado mediante radicado No. 20201159602

Nuevas indicaciones:

Adultos

Saxenda® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de:

≥30 kg/m² (obesidad), o
 ≥27 kg/m² a <30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Adolescentes

Saxenda se puede utilizar como un adjunto al asesoramiento de en un plan de nutrición saludable y actividad física para el manejo del peso en pacientes adolescentes a partir de los 12 años con:

peso corporal superior a 60 kg y obesidad (IMC equivalente a ≥30 kg/m² en adultos según los límites internacionales) *.

*Puntos límites de IMC del IOTF para la obesidad según el género, en edades entre los 12–18 años

Edad (años)	Índice de masa corporal 30 kg/m ²	
	Varones	Mujeres
12	26.02	26.67
12.5	26.43	27.24
13	26.84	27.76
13.5	27.25	28.20
14	27.63	28.57
14.5	27.98	28.87
15	28.30	29.11
15.5	28.60	29.29
16	28.88	29.43
16.5	29.14	29.56
17	29.41	29.69
17.5	29.70	29.84
18	30.00	30.00

Nueva dosificación:

Posología

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Programa de aumento escalonado de la dosis

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0.6 mg	1
	1.2 mg	1
	1.8 mg	1
	2.4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3.0 mg	

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1. Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede que sea necesario el auto-monitoreo de glucosa en sangre para ajustar la dosis de insulina o de secretagogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad)

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥ 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada terminal.

Población pediátrica

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años o en adolescentes con un peso corporal menor o igual a 60 kg, debido a que no se dispone de datos sobre esta población.

En el caso de los adolescentes entre los 12 y los 18 años, se debe usar un esquema posológico de escalamiento de dosis igual al de los adultos (ver tabla 1). La dosis se debe aumentar hasta completar los 3.0 mg (dosis de mantenimiento) o hasta que se haya alcanzado la dosis máxima tolerable. No se recomienda administrar dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Nuevas reacciones adversas:



Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de Saxenda® se evaluó en 5 estudios doble ciegos, controlados con placebo, que incluyeron a 5813 pacientes adultos obesos con sobrepeso u obesidad con al menos una enfermedad concomitante relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Saxenda®.

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3 en adultos. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda® son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como: Muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1,000 a <1/100); rara (≥1/10,000 a <1/1,000); muy rara (<1/10,000).

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 2 y fase 3

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema inmune		
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipoglucemia*
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**
Trastornos del sistema nervioso		Mareo** Disgeusia**
Trastornos cardíacos		
Trastornos gastrointestinales	Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento	Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Trastornos renales y urinarios		
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga**
Investigaciones		Aumento de lipasa Aumento de amilasa

*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección 'Descripción de reacciones adversas esperadas' para mayor información.

**Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento.

***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

En un estudio clínico de pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADO, 1.5 % de los pacientes tratados con Saxenda® refirieron hipoglucemia severa (que requirió asistencia de terceros). En este estudio, el 47.2 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 51.8 % de los pacientes tratados con un placebo refirieron hipoglucemia sintomática documentada (definida como un nivel de glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas). Entre los pacientes tratados concomitantemente con sulfonilurea, el 60.9 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 60.0 % de los pacientes tratados con placebo refirieron eventos documentados de hipoglucemia sintomática.

Reacciones gastrointestinales adversas

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderados, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo. Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitations, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuo.

Taquicardia

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos



fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

Población pediátrica

En un estudio clínico llevado a cabo en adolescentes con obesidad entre los 12 y antes de los 18 años, 125 pacientes fueron expuestos a Saxenda® durante 56 semanas.

En general, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en adolescentes con obesidad eran comparables a las observadas en la población adulta. El vómito se presentó con una frecuencia dos veces mayor entre los adolescentes, comparados con los adultos.

No se observaron efectos sobre el crecimiento o el desarrollo puberal.

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 adicionales en pacientes mayores de 12 años, por cuanto el número de pacientes y tiempo de seguimiento son reducidos.

Explicar la relevancia clínica de la reducción del 4.29% en el índice de masa corporal (BMISD), cuando en la literatura se encuentra que la mínima reducción de relevancia clínica es del 5% y adicionalmente es un efecto que se pierde pronto cuando se suspende el medicamento.

Teniendo en cuenta el limitado beneficio en reducción de peso y la importancia de las reacciones adversas presentadas, la Sala considera necesario que el interesado presente los efectos en calidad de vida de administrar liraglutida en jóvenes obesos de 12 a 18 años.

3.4.2.18. DYSPOURT

Expediente : 19913029
Radicado : 20201159620
Fecha : 08/09/2020
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:

Cada vial contiene 500 U Complejo de Hemaglutinina de Toxina Tipo A de *Clostridium botulinum*

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Extremidades superiores en adultos
- Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Tortícolis espasmódica
- Blefaroespasma

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis axilar
- Hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Contraindicaciones:

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Dysport.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como Dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar pacientes adultos especialmente a los ancianos, con espasticidad focal que afecta a las extremidades inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los pacientes experimentaron una disminución en los grupos de Dysport y placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, neumopatía (incluyendo, pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos resultantes de una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar, están en más riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.



No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de Dysport.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

El efecto de administrar diferentes neurotoxinas botulinum durante el curso del tratamiento con Dysport es desconocido y debe ser evitado.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión v.Dic2019 allegado mediante radicado No. 20201159620
- Información para prescribir versión v. Ene2020 allegado mediante radicado No. 20201159620

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Extremidades superiores en adultos
- Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)
- Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- Distonía cervical
- Blefaroespasmos
- Espasmo hemifacial
- Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidrólicos.
- Hiperhidrosis palmar

Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Nueva dosificación:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para el tratamiento de la espasticidad focal, Dysport también puede ser administrada por profesionales de la salud que hayan recibido la capacitación y la calificación adecuadas de acuerdo con las directrices nacionales.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y disposición de viales por favor refiérase a la sección 6.6.

Espasticidad focal en adultos

Extremidades superiores

Posología

La dosificación en sesiones de tratamientos iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y/o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación. Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.



Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U. No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.



Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por músculo
Musculo objetivo primario		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 - 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 - 450 U	1 - 3
Músculos distales		
Tibial posterior	100 - 250 U	1 - 3
Flexor digitorum largo	50 - 200 U	1 - 2
Flexor digitorum brevis	50 - 200 U	1 - 2
Flexor hallucis largo	50 - 200 U	1 - 2
Flexor hallucis brevis	50 - 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport.

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Espasticidad focal en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Dosis totales máximas de Dysport por sesión de tratamiento y tiempos mínimos antes del retratamiento



Extremidad	Dosis total máxima de Dysport a ser administrada por sesión de tratamiento	Tiempo mínimo antes del retratamiento debe ser considerado
Extremidad inferior único	15 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 semanas.
Ambas extremidades inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	
Extremidad superior único	16 unidades/kg o 640 unidades*	No antes de las 16 semanas.
Ambas extremidades superiores	21 unidades/kg o 840 unidades*	
Extremidades superiores e inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 - 16 semanas.

* el que sea más bajo

Consulte a continuación la posología completa y el método de administración por indicación de tratamiento.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas.

Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:



Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/kg en una sola extremidad inferior o 30 U/kg si ambas extremidades inferiores se inyectan y no exceden 1000 U * Nota: Para el tratamiento concomitante de extremidades superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U/kg o 1000 U *	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retrataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores

Posología

La dosificación en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y / o el historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, se debe considerar comenzar con una dosis más baja.

La dosis máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento para inyecciones unilaterales de la extremidad superior no debe exceder de 16 U/kg o 640 U, lo que sea menor. Al inyectar bilateralmente, la dosis máxima de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder 21 U / kg u 840 U, la que sea menor.

La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de las extremidades superiores. No se deben administrar más de 0,5 ml de Dysport en un solo sitio de inyección. Consulte la tabla a continuación para la dosis recomendada:

Dosificación de Dysport por músculo para la espasticidad pediátrica de la extremidad superior

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Musculo	Rango de Dosis Recomendada por musculo de extremidad superior (U/kg Peso corporal)	Numero de sitios de inyección por musculo
Brachialis	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Brachioradialis	1.5 a 3 U/kg	1
Biceps brachii	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Pronator teres	1 a 2 U/kg	1
Pronator quadratus	0.5 a 1 U/kg	1
Flexor carpi radialis	2 a 4 U/kg	Hasta 2
Flexor carpi ulnaris	1.5 a 3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus	1 a 2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1.5 a 3 U/kg	Hasta 4
Flexor pollicis longus	1 a 2 U/kg	1
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Adductor pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Pectoralis major	2.5 a 5 U/kg	Hasta 2
Dosis Total	Hasta 16 U / kg o 640 U * en una sola extremidad superior (y no superior a 21 U / kg u 840 U * si se inyectan ambas extremidades superiores) Nota: Para el tratamiento concomitante de miembros superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U / kg o 1000 U *	

* el que sea más bajo

Aunque la ubicación real de los sitios de inyección puede determinarse mediante palpación, el uso de la técnica guiada de inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido es recomendada para apuntar a los sitios de inyección.

El tratamiento repetido con Dysport debe administrarse cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de 16 semanas después de la inyección previa.

La mayoría de los pacientes en el estudio clínico fueron retirados entre 16 y 28 semanas; sin embargo, algunos pacientes tuvieron una respuesta de mayor duración, es decir, 34 semanas o más. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden necesitar alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Forma de administración

Cuando se trata la espasticidad de la extremidad superior asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio (0,9% p / v) y se administra mediante inyección intramuscular como se detalla anteriormente.

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores

Posología

Cuando trate la espasticidad combinada superior e inferior en niños de 2 años o mayores, consulte la sección de posología para las indicaciones individuales anteriores. La dosis de



Dysport que se inyectará para el tratamiento concomitante no debe exceder una dosis total por sesión de tratamiento de 30 U / kg o 1000 U, la que sea menor.

El retratamiento de las extremidades superiores e inferiores combinadas debe considerarse no antes de una ventana de 12 a 16 semanas después de la sesión de tratamiento anterior. El tiempo óptimo para el retratamiento debe seleccionarse en función del progreso de los individuos y la respuesta al tratamiento.

Forma de administración

Cuando se trate la espasticidad combinada superior e inferior asociada con parálisis cerebral en niños, consulte la sección de método de administración para las indicaciones individuales anteriores.

Distonía Cervical

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.

- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.

- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo con la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración

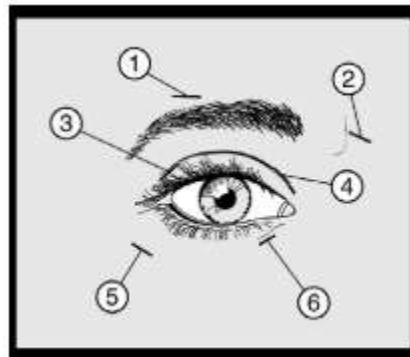
En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente. Blefaroespasmos y espasmo hemifacial:

Posología

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmos esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmos y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasmos unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para



blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración

Durante el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo. proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis palmar

Posología

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración

Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperidroticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabulares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales

Posología

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Hiperhidrosis Axilar

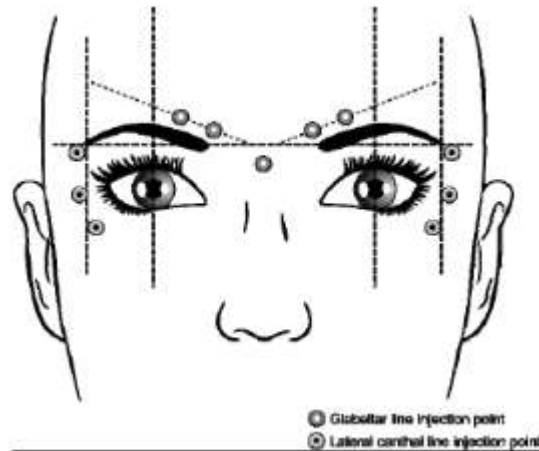
Posología



La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200. Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depressor supercilii).

Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:



La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente

Nuevas reacciones adversas:

General

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, <1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10 000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:



Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades Superiores * La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caídas

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Sistema de clasificación	Frecuencia	Reacción adversa al
--------------------------	------------	---------------------



órganos		medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga.
	Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento	Frecuente	Caidas

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, Dolor en extremidad
	Poco Frecuente	Mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Enfermedad similar a la influenza, astenia, fatiga, hematomas en el sitio de inyección
	Poco frecuente	Eccema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Al tratar las extremidades superiores e inferiores concomitantemente con Dysport a una dosis total de hasta 30 U/kg o 1000 U, lo que sea inferior, no hay hallazgos de seguridad además de los esperados al tratar solo los músculos de las extremidades superiores o inferiores.

Distonía Cervical



Sistema clasificación de órganos	de por	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso		Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares		Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
		Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Frecuente	Disfonia, disnea
		Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales		Muy frecuente	Disfagia, boca seca
		Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Muy frecuente	Debilidad muscular
		Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez
			musculoesquelética
		Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial

Sistema clasificación de órganos	de por	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso		Frecuente	Paresis facial
		Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares		Muy frecuente	Ptosis
		Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
		Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Frecuente	Edema de párpados
		Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperhidrosis axilar

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresis facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopia,
	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Líneas cantales laterales moderadas a severas

Sistema de clasificación de órganos	de por	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso		Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares		Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
		Poco frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Reporte de sospecha de reacciones adversas Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico tratante y repórtelo a farmacovigilancia@biopasgroup.com o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión v.Dic2019 allegado mediante radicado No. 20201159620**
- **Información para prescribir versión v. Ene2020 allegado mediante radicado No. 20201159620**

Nuevas indicaciones:

Dysport está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- **Extremidades superiores en adultos**
- **Extremidades inferiores en adultos que afectan la articulación del tobillo debido a accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)**
- **Deformidad dinámica del pie de equino, en pacientes pediátricos ambulatorios, con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.**
- **Extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.**

Dysport está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- **Distonía cervical**
- **Blefaroespasma**
- **Espasmo hemifacial**
- **Hiperhidrosis primaria severa de la axila, que no responde al tratamiento tópico con antitranspirantes o antihidróticos.**
- **Hiperhidrosis palmar**

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dysport está indicado para la mejoría temporal en la apariencia de moderada a severa:

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) vistas en el máximo fruncimiento del ceño y/o
- Líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) vistas a la máxima sonrisa

En pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas.

Nueva dosificación:

Las unidades de Dysport son específicas para la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de toxina botulínica.

Dysport solamente debe ser administrado por médicos capacitados adecuadamente.

Para el tratamiento de la espasticidad focal, Dysport también puede ser administrada por profesionales de la salud que hayan recibido la capacitación y la calificación adecuadas de acuerdo con las directrices nacionales.

Espasticidad focal en adultos:

Extremidades superiores:

Posología:

La dosificación en sesiones de tratamientos iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y/o la historia de eventos adversos con Dysport. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación. Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única. La dosis total no debe exceder las 1000 unidades en una sesión de tratamiento determinada.



Músculos inyectados	Dosis recomendada de Dysport (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100 - 200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 - 200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 - 200 U
Flexor Pollicis Longus	100 - 200 U
Adductor Pollicis	25 - 50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina Dysport y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología:

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados. La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la gravedad de la espasticidad, también teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U. No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.



Músculo	Dosis recomendada de Dysport (U)	Número de sitios de inyección por músculo
Músculo objetivo primario		
Músculo sóleo	300 - 550 U	2 - 4
Gastrocnemio		
Cabeza medial	100 - 450 U	1 - 3
Cabeza lateral	100 - 450 U	1 - 3
Músculos distales		
Tibial posterior	100 - 250 U	1 - 3
Flexor digitorum largo	50 - 200 U	1 - 2
Flexor digitorum brevis	50 - 200 U	1 - 2
Flexor hallucis largo	50 - 200 U	1 - 2
Flexor hallucis brevis	50 - 100 U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo, Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

El tratamiento repetido de Dysport se debe administrar cada 12 a 16 semanas, o más largo según sea necesario, basado en el retorno de los síntomas clínicos, pero no antes de 12 semanas después de la inyección anterior.

Extremidades superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Dysport a inyectar en cada extremidad debe adaptarse a la necesidad del individuo de acuerdo con la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Forma de administración:

Cuando se trata la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores e inferiores en adultos, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9 % p/v), para lograr una solución que contenga 100 unidades/ml, 200 unidades/ml o 500 unidades/ml de Dysport.

Dysport debe ser administrada por inyección intramuscular en los músculos como se describe anteriormente.

Espasticidad focal en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Dosis totales máximas de Dysport por sesión de tratamiento y tiempos mínimos antes del retratamiento



Extremidad	Dosis total máxima de Dysport a ser administrada por sesión de tratamiento	Tiempo mínimo antes del retratamiento debe ser considerado
Extremidad inferior único	15 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 semanas.
Ambas extremidades inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	
Extremidad superior único	16 unidades/kg o 640 unidades*	No antes de las 16 semanas.
Ambas extremidades superiores	21 unidades/kg o 840 unidades*	
Extremidades superiores e inferiores	30 unidades/kg o 1000 unidades*	No antes de las 12 - 16 semanas.

* el que sea más bajo

Consulte a continuación la posología completa y el método de administración por indicación de tratamiento.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores:

Posología:

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial deben adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y/o historial de eventos adversos con toxinas botulínicas.

Para iniciar el tratamiento, debe considerarse comenzar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento no debe exceder 15 unidades/kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o 30 unidades/kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades/kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de la(s) extremidad(s) inferior(s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Dysport en cualquier sitio de inyección.

Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:



Músculo	Rango de Dosis recomendada por musculo por pierna (U/Kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemio	5 a 15 U/Kg	Hasta 4
Sóleo	4 a 6 U/Kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 a 5 U/Kg	Hasta 2
Dosis total	Hasta 15 U/kg en una sola extremidad inferior o 30 U/kg si ambas extremidades inferiores se inyectan y no exceden 1000 U * Nota: Para el tratamiento concomitante de extremidades superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U/kg o 1000 U *	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para los sitios de inyección, por ejemplo, Electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido para dirigirse a los sitios de inyección.

Debe administrarse el tratamiento repetido con Dysport cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retrataron entre las semanas 16 - 22; Sin embargo, algunos pacientes tuvieron una duración de respuesta más larga, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Dysport y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Forma de administración:

Cuando se trata la espasticidad asociada con parálisis cerebral pediátrica, reconstituir un vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) y es administrado mediante inyección intramuscular como se detalló anteriormente.

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores:

Posología:

La dosificación en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y / o el historial de eventos adversos con toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, se debe considerar comenzar con una dosis más baja.

La dosis máxima de Dysport administrada por sesión de tratamiento para inyecciones unilaterales de la extremidad superior no debe exceder de 16 U/kg o 640 U, lo que sea menor. Al inyectar bilateralmente, la dosis máxima de Dysport por sesión de tratamiento no debe exceder 21 U / kg u 840 U, la que sea menor.

La dosis total administrada debe dividirse entre los músculos espásticos afectados de las extremidades superiores. No se deben administrar más de 0,5 ml de Dysport



en un solo sitio de inyección. Consulte la tabla a continuación para la dosis recomendada:

Dosificación de Dysport por músculo para la espasticidad pediátrica de la extremidad superior

Musculo	Rango de Dosis Recomendada por musculo de extremidad superior (U/kg Peso corporal)	Numero de sitios de inyección por musculo
Brachialis	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Brachioradialis	1.5 a 3 U/kg	1
Biceps brachii	3 a 6 U/kg	Hasta 2
Pronator teres	1 a 2 U/kg	1
Pronator quadratus	0.5 a 1 U/kg	1
Flexor carpi radialis	2 a 4 U/kg	Hasta 2
Flexor carpi ulnaris	1.5 a 3 U/kg	1
Flexor digitorum profundus	1 a 2 U/kg	1
Flexor digitorum superficialis	1.5 a 3 U/kg	Hasta 4
Flexor pollicis longus	1 a 2 U/kg	1
Flexor pollicis brevis/ opponens pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Adductor pollicis	0.5 a 1 U/kg	1
Pectoralis major	2.5 a 5 U/kg	Hasta 2
Dosis Total	Hasta 16 U / kg o 640 U * en una sola extremidad superior (y no superior a 21 U / kg u 840 U * si se inyectan ambas extremidades superiores) Nota: Para el tratamiento concomitante de miembros superiores e inferiores, la dosis total no debe exceder 30 U / kg o 1000 U *	

* el que sea más bajo

Aunque la ubicación real de los sitios de inyección puede determinarse mediante palpación, el uso de la técnica guiada de inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido es recomendada para apuntar a los sitios de inyección.

El tratamiento repetido con Dysport debe administrarse cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de 16 semanas después de la inyección previa.

La mayoría de los pacientes en el estudio clínico fueron retirados entre 16 y 28 semanas; sin embargo, algunos pacientes tuvieron una respuesta de mayor duración, es decir, 34 semanas o más. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden necesitar alteraciones en la dosis de Dysport y en los músculos a inyectar.

Forma de administración:

Cuando se trata la espasticidad de la extremidad superior asociada con parálisis cerebral en niños, Dysport se reconstituye con inyección de cloruro de sodio (0,9%

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



p / v) y se administra mediante inyección intramuscular como se detalla anteriormente.

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes con parálisis cerebral pediátrica, de dos años de edad o mayores:

Posología:

Cuando trate la espasticidad combinada superior e inferior en niños de 2 años o mayores, consulte la sección de posología para las indicaciones individuales anteriores. La dosis de Dysport que se inyectará para el tratamiento concomitante no debe exceder una dosis total por sesión de tratamiento de 30 U / kg o 1000 U, la que sea menor.

El retratamiento de las extremidades superiores e inferiores combinadas debe considerarse no antes de una ventana de 12 a 16 semanas después de la sesión de tratamiento anterior. El tiempo óptimo para el retratamiento debe seleccionarse en función del progreso de los individuos y la respuesta al tratamiento.

Forma de administración:

Cuando se trate la espasticidad combinada superior e inferior asociada con parálisis cerebral en niños, consulte la sección de método de administración para las indicaciones individuales anteriores.

Distonía Cervical:

Posología:

Las dosis recomendadas para tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores, cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso de tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En administraciones posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo con la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Forma de administración:

En el tratamiento de tortícolis espasmódica, reconstituir Dysport con cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 500 unidades por mL de Dysport.

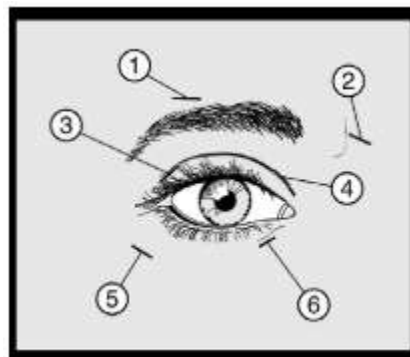
Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Blefaroespasmó y espasmo hemifacial:

Posología:

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasmó esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasmó y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medialmente y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior.



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.



Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a:

-60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente; o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente, por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasmio unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasmio unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasmio y espasmo hemifacial en niños.

Forma de administración:

Durante el tratamiento de blefaroespasmio y espasmo hemifacial, reconstituir el vial de Dysport con cloruro de sodio inyectable BP (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión de las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior e inferior de cada ojo. proporcionará una supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El punto de tiempo para aplicaciones adicionales debe determinarse de manera individual según la necesidad clínica. Las inyecciones no deben repetirse con más frecuencia que cada 12 semanas. Existe alguna evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas por lo que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe evaluarse individualmente.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Forma de administración:

Cuando se trata hiperhidrosis axilar, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución que contiene 200 unidades por mL de Dysport.

Dysport se administra mediante una inyección intradérmica como se describió anteriormente.

Hiperhidrosis palmar:

Posología:

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Forma de administración:



Durante el tratamiento de hiperhidrosis palmar, el producto debe administrarse por medio de una inyección subdérmica, usualmente con una aguja de calibre 26, en las áreas hiperhidróticas previamente determinadas. Algunos estudios no utilizan anestésicos, otros utilizan la congelación local de la palma o bloqueos de los nervios medial y ulnar para minimizar el dolor.

Líneas glabellares moderadas a severas y/o líneas cantales laterales:

Posología:

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación.

El intervalo de tratamiento con Dysport no debe ser más frecuente que cada tres meses.

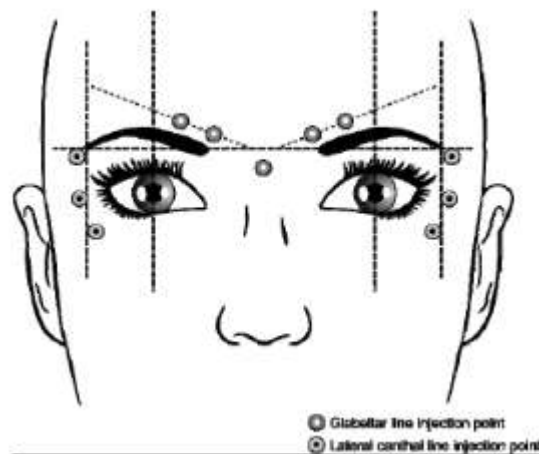
Hiperhidrosis Axilar:

Posología:

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. La dosis máxima administrada no debe exceder las 200. Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben realizarse usando una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para líneas glabellares y líneas cantales laterales son descritos abajo:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Dysport para dividirse en 5 puntos de inyección, 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) se administran por vía intramuscular, perpendicular a la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceral cerca del ángulo nasofrontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si son observados y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.



La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo levator palpebrae unidades por axila.

Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios, cada sitio recibe 10 unidades, es decir, para administrar 100 unidades por axila. El efecto máximo debe verse en la segunda semana después de la inyección. En muchos casos, la dosis recomendada superioris, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la frente (depressor supercilii).

Las inyecciones en el músculo ondulator deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Dysport, que se dividirá en 3 sitios de inyección; se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información General:

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras inyecciones repetidas, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo, músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección inapropiada, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Se ha evaluado la eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Dysport en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales, en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Forma de administración:

Para líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, Dysport se reconstituye con solución de cloruro de sodio inyectable B.P. (0.9% p/v) para obtener una solución conteniendo 200 unidades por mL de Dysport.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dysport se administra mediante inyección intramuscular como se indicó anteriormente.

Nuevas reacciones adversas:

General:

Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración, tales como sequedad bucal, debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros. También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

La frecuencia de las reacciones adversas reportadas en los ensayos controlados con placebo después de una sola administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Frecuentes > 1/100, <1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10 000, <1/1000

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular/TBI e hiperhidrosis axilar:

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Rara	Amiotrofia neurálgica
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Picazón
	Rara	Sarpullido en la piel
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Astenia, fatiga, enfermedad similar a la influenza y reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, dolor, moretones, prurito, edema)

Frecuencia de las reacciones adversas específicas por indicación

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades Superiores * La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal que afecta extremidades inferiores



Sistema de clasificación de órganos	de por	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos gastrointestinales		Frecuente	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	y	Frecuente	Debilidad muscular, mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Frecuente	Astenia, fatiga, síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (dolor, moretones, erupción cutánea, prurito)
Lesiones, envenenamiento complicaciones procedimiento	y de	Frecuente	Caidas

Deformidad dinámica del pie equino, en pacientes pediátricos ambulatorios con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores.

Sistema de clasificación de órganos	de por	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	y	Frecuente	Mialgia, debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	y	Frecuente	Incontinencia urinaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Frecuente	Síndrome gripal, reacciones en el sitio de inyección (e.j. dolor, eritema, moretones, etc), alteración de la marcha, fatiga.
		Poco frecuente	Astenia
Lesiones, envenenamiento complicaciones procedimiento	y de	Frecuente	Caidas

Espasticidad focal de las extremidades superiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Frecuente	Debilidad muscular, Dolor en extremidad
	Poco Frecuente	Mialgia
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Enfermedad similar a la influenza, astenia, fatiga, hematomas en el sitio de inyección
	Poco frecuente	Eccema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Erupción

Espasticidad focal de extremidades superiores e inferiores en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores

Al tratar las extremidades superiores e inferiores concomitantemente con Dysport a una dosis total de hasta 30 U/kg o 1000 U, lo que sea inferior, no hay hallazgos de seguridad además de los esperados al tratar solo los músculos de las extremidades superiores o inferiores.

Distonía Cervical

Sistema de clasificación de por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, mareo, paresia facial
Trastornos oculares	Frecuente	Visión borrosa, agudeza visual reducida
	Poco frecuente	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuente	Disfonia, disnea
	Raro	Aspiración
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disfagia, boca seca
	Poco frecuente	Nausea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Debilidad muscular
	Frecuente	Dolor de cuello, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez
		musculoesquelética
	Poco frecuente	Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmos y espasmo hemifacial

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Paresis facial
	Poco frecuente	Parálisis del nervio VII
Trastornos oculares	Muy frecuente	Ptosis
	Frecuente	Diplopía, ojos secos, lagrimeo incrementado
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Edema de párpados
	Raro	Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizándolo temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuente	Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Líneas glabellares moderadas a severas



Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Paresia facial temporal (debido a la paresia temporal de los músculos faciales proximales a los sitios de inyección, describe predominantemente la paresia de la frente)
	Poco frecuente	Mareo
Trastornos oculares	Frecuente	Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)
	Poco frecuente	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopia,
	Raros	Trastornos del movimiento de los ojos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Poco frecuente	Prurito, rash
	Raros	Urticaria
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión)
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad

Líneas cantales laterales moderadas a severas

Sistema de clasificación por órganos	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza, Paresia facial temporal (paresia temporal de los músculos faciales próximos al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema parpebral, ptosis parpebral.
	Poco frecuente	Ojo seco
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Reacciones en el sitio de inyección (ej. Hematoma, prurito y edema)

Reporte de sospecha de reacciones adversas Informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Si presenta cualquier tipo de evento adverso con el uso de este producto, consulte a su médico

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratante y repórtelo a farmacovigilancia@biopasgroup.com o al teléfono +18003491490 o en la página web <http://www.biopasgroup.com/farmacovigilancia/>.

3.4.2.19. PENTAGLOBIN 100 mL

Expediente : 43790
Radicado : 20201164214
Fecha : 14/09/2020
Interesado : Amarey Novamedical S.A.

Composición:

1 ml de solución contiene 50 mg de proteínas de plasma humano, de las cuales por lo menos 95 % es inmunoglobulina con:

- inmunoglobulina M (IgM) 6 mg
- inmunoglobulina A (IgA) 6 mg
- inmunoglobulina G (IgG) 38 mg

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Sustitución de inmunoglobulinas en pacientes inmunodeficientes. Terapia coadyuvante en infecciones bacterianas severas asociadas a antibioticoterapia, en adultos, niños y neonatos.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias

Nuevas indicaciones:

Terapia adyuvante de infecciones bacterianas severas adicional a la terapia con antibiótico.

Sustitución de Inmunoglobulina en pacientes inmunocomprometidos y pacientes que sufren de síndrome de deficiencia de anticuerpos secundaria severa (pacientes inmuno comprometidos y aquellos con una defensa inmune suprimida).

Nuevas contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con deficiencia de IgA selectiva quienes desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con el fin de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse claramente.

Precauciones de uso

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal administrando inicialmente el producto de forma lenta (0.4 ml/kg de peso corporal/hora).
- 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 en el hospital 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 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.

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.

Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náusea, e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección de dosificación debe seguirse de cerca. Los pacientes deben monitorearse de cerca y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir más frecuentemente

- En pacientes quienes reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha tenido un intervalo largo desde la infusión anterior.
- En pacientes con una infección no tratada o inflamación crónica subyacente

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Anafilaxis puede desarrollarse en pacientes

- con IgA indetectable quienes tienen anticuerpos anti IgA
- quienes habían tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse tratamiento médico estándar para shock.

Tromboembolia

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe evidencia clínica de una asociación entre la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda la cual se asume que está relacionada con un incremento relativo en la viscosidad sanguínea mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución en la prescripción e infusión de inmunoglobulinas en los siguientes individuos: Pacientes obesos y 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 periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos y pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre).

En pacientes en riesgo de reacciones tromboembólicas adversas, 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 de IVIg.

En la mayoría de casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, productos medicinales nefrotóxicos simultáneos o edad superior a 65 años.

Deberían valorarse los parámetros renales antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzgue que presentan un riesgo potencial incrementado de desarrollar insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

En caso de deterioro renal debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizador responden por una participación desproporcionada del número total.

En los pacientes en riesgo, puede considerarse el uso de productos de IVIg que no contienen estos excipientes. Pentaglobin no contiene sacarosa o maltosa, pero contiene glucosa (ver la Sección “Pentaglobin contiene glucosa”).

Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

El Síndrome de meningitis aséptica se ha reportado que ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg. El síndrome usualmente comienza dentro de varias horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Los estudios de fluido cefalorraquídeo son frecuentemente positivos con pleocitosis de hasta algunos miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl. AMS puede ocurrir más frecuentemente en asociación con tratamiento con IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico exhaustivo, incluyendo estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de varios días sin secuelas.

Anemia hemolítica



Las inmunoglobulinas intravenosas (productos de IVIg) pueden contener anticuerpos del grupo sanguíneo los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina directa positiva (prueba de Coombs) y, raramente, hemólisis. Anemia hemolítica puede desarrollarse subsiguiente a la terapia con IVIg debido a incremento en el secuestro de glóbulos rojos (RBC).

Los receptores de IVIg deberían monitorearse en cuanto a signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severos, se han reportado después del tratamiento con IVIgs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve de manera espontánea dentro de los siguientes 7 a 14 días.

Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar no cardiogénico agudo [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taquipnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI usualmente se desarrollan durante o dentro de las 6 horas siguientes a una transfusión, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, quienes reciben IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere el manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

Interferencia con ensayos serológicos

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos de eritrocitos como por ejemplo A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de eritrocitos por ejemplo la prueba antiglobulina directa (DAT, prueba de Coombs directa).

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 cuanto a 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. 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 (HAV) y/o el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de virus de la 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.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pentaglobin contiene glucosa:

1 ml de solución para infusión contiene 25 mg de glucosa (equivalente a aproximadamente 0.0021 “unidades de pan”). Una dosis diaria de la solución para infusión de aproximadamente 350 ml para adultos contiene 8.75 g de glucosa equivalente a aproximadamente 0.735 “unidades de pan”. Esto debería tenerse en cuenta en pacientes con diabetes mellitus.

Pentaglobin contiene sodio:

Pentaglobin contiene 0.078 mmol/ml (1.79 mg/ml) de sodio (principal componente de la sal para cocinar / de mesa). Una dosis diaria de aproximadamente 350 ml para adultos contiene 27.3 mmol (627.6 mg) de sodio. Esto es equivalente a aproximadamente 31 % de la ingesta de sodio alimentaria diaria máxima de 2 g recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

La presentación clínica de reacciones de infusión, hipersensibilidad o reacciones alérgicas en neonatos e infantes puede variar de aquellos en otros grupos de edad en términos de los signos y síntomas reportados.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La seguridad de este medicamento para uso en embarazo en humanos no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y por lo tanto debería suministrarse solamente con precaución a mujeres embarazadas y madres lactantes. Se ha mostrado que IgG administrada de forma intravenosa cruza la placenta, de manera creciente durante el tercer trimestre. Pentaglobin también contiene IgA e IgM. IgA de la madre ha mostrado cruzar la placenta en una menor extensión que IgG. Usualmente IgM no cruza la placenta en cantidades relevantes. Esto puede cambiar en caso de infecciones ascendentes del canal del parto, donde la transferencia trans placentaria de las tres clases de inmunoglobulinas incrementa al aumentar el grado de infección. La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se espera ningún efecto dañino sobre el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche humana. No se anticipa ningún efecto negativo sobre los recién nacidos / infantes amamantados.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se espera ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pentaglobin presenta una influencia menor en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que estos se resuelvan antes de conducir o utilizar máquinas.

CONCEPTO: Respecto a la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que no se puede pronunciar de fondo sobre la solicitud de modificación, puesto que el registro sanitario se encuentra negado mediante

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



resolución que está en firme.

3.4.2.20. ADACEL®

Expediente : 19986384
Radicado : 20201165644
Fecha : 16/09/2020
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Cada 0,5mL contienen:
Toxoide tetánico 5 Lf
Toxoide diftérico 2 Lf

Elemento de pertussis acelular:
Toxoide de pertussis (TP) 2,5 µg
Hemaglutinina filamentosa (HAF) 5 µg
Pertactina (PRN) 3 µg
Fimbrias de tipo 2 y 3 (FIM) 5 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Inmunización de refuerzo activo para la prevención del tétanos, la difteria y la tos ferina como dosis única en personas de 4 a 64 años de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad:

La vacunación está contraindicada en personas con antecedentes de reacción sistémica de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de Adacel® o de reacción potencialmente mortal tras una administración previa de la vacuna o de una vacuna que contenga uno o varios de los componentes de Adacel®. Dada la incertidumbre sobre qué componente de la vacuna puede ser el causante, no debe administrarse ninguno de los componentes. Si se está considerando la posibilidad de administrar más vacunas, se puede remitir a dichas personas a un alergólogo para que realice una evaluación.

Trastornos neurológicos agudos:

La administración de cualquier vacuna antipertussis, incluida Adacel®, está contraindicada en casos de encefalopatía (p.ej., coma, disminución del grado de consciencia, convulsiones prolongadas) de etiología desconocida que haya aparecido en los 7 días posteriores a la administración de una vacuna antipertussis.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201165644
- Información para Prescribir versión Julio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201165644

Nuevas indicaciones:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inserto

INDICACIONES Y USO CLÍNICO: ADACEL® está indicada en la inmunización activa de refuerzo para prevenir el tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina) en personas de 4 años o más de edad.

Para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo.

Conforme a las recomendaciones locales, ADACEL® puede considerarse una alternativa de la quinta dosis de la vacuna antitetánica, antidiftérica y antipertussis acelular (DTaP) en niños de edades comprendidas entre los 4 y los 6 años, administrada simultáneamente con la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) en lugares distintos para completar la serie de vacunación para esta edad, cuando se indique.

Las personas que hayan padecido tétanos, difteria o pertussis deben ser vacunadas también, ya que estas infecciones clínicas no siempre confieren inmunidad. Las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto asintomáticas como sintomáticas, deben ser vacunadas contra el tétanos, la difteria y la pertussis conforme a los calendarios de vacunación estándar.

ADACEL® no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones causadas por *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtheriae* o *Clostridium tetani*.

Uso en pediatría: ADACEL® no está indicado para la vacunación de niños menores de 4 años.

Profilaxis del tétanos en el tratamiento de heridas: La necesidad de inmunización activa con una preparación que contenga toxoide tetánico, como la vacuna adsorbida Td o ADACEL®, con o sin inmunización pasiva con inmunoglobulinas antitetánicas, depende del estado de la herida y de los antecedentes de vacunación del paciente.

ADACEL® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales de vacunación.

RCP/IPP

INDICACIONES Y USO CLÍNICO

ADACEL® está indicada para la inmunización activa del refuerzo, con la finalidad de prevenir el tétanos, la difteria y la pertussis (tos ferina) en personas desde los 4 años de edad en adelante. Para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo.

En los niños desde los 4 hasta los 6 años de edad, ADACEL® puede ser considerada una alternativa para la quinta dosis de la vacuna contra el tétanos, difteria y pertussis acelular (DTaP). Esos niños también deberían recibir por separado un refuerzo con la vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV) con la finalidad de completar la serie de vacunación para esta edad, cuando esté indicado.

El CCNI (Comité consultivo nacional sobre inmunización) ha publicado las recomendaciones sobre los beneficios de la vacunación contra la pertussis en adolescentes y adultos.

Aún las personas que han sufrido de tétanos, difteria o pertussis deben ser inmunizadas puesto que esas infecciones clínicas no siempre confieren inmunidad.

Las personas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tanto asintomáticas como sintomáticas, deben ser inmunizadas contra tétanos, difteria y pertussis de acuerdo con los calendarios de inmunización.

ADACEL® no debe usarse para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bordetella pertussis, *Corynebacterium diphtheriae* o *Clostridium tetani*.

Pediatría

ADACEL® no está indicado para la inmunización de niños en edades inferiores a los 4 años.

Profilaxis tetánica en el control de la herida

La necesidad de una inmunización activa con una preparación que contenga toxoide tetánico, tal como la vacuna Td adsorbida o ADACEL®, con o sin inmunización pasiva con inmunoglobulina tetánica, depende tanto de la condición de la herida como de los antecedentes de vacunación del paciente.

ADACEL® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales de vacunación.

Nueva dosificación / grupo etario:

Inserto

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Dosis recomendada: El calendario de vacunación con ADACEL® deberá seguir las recomendaciones locales.

ADACEL® (0,5 mL) deberá administrarse como una dosis de refuerzo por vía intramuscular.

Puede administrarse otra dosis de ADACEL® para reforzar la inmunidad contra la difteria, el tétanos y la pertussis en intervalos de 5 a 10 años.

ADACEL® se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre para proteger pasivamente a los bebés de la tos ferina

El lugar preferible es el músculo deltoides.

No deben administrarse dosis fraccionarias (dosis <0,5 mL). No se ha determinado el efecto de las dosis fraccionarias en cuanto a la seguridad y la eficacia.

El uso de ADACEL® en el tratamiento de heridas propensas al tétanos debe seguir las recomendaciones locales. Como se muestra en la Tabla 3, el Comité Asesor Nacional de Inmunización (NACI) de Canadá y el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) de Estados Unidos han emitido directrices para la profilaxis del tétanos en el tratamiento rutinario de heridas.

Tabla 4 Uso recomendado por el NACI de agentes inmunizantes en el tratamiento de heridas

Antecedentes de vacunación contra el tétanos	Heridas leves y limpias		Todas las demás heridas	
	Td*	IGT† (Humana)	Td*	IGT† (Humana)
Indeterminado o <3 dosis de una serie de vacunación‡	Sí	No	Sí	Sí
≥3 dosis recibidas en una serie de vacunación‡	No§	No	No**	No††

* Toxoides tetánico y diftérico tipo adulto.

† Inmunoglobulina tetánica, administrada en lugar distinto del Td.

‡ La vacunación primaria es como mínimo 3 dosis a intervalos de edad apropiados.

§ Sí, si han pasado >10 años desde la última dosis de refuerzo.

** Sí, si han pasado >5 años desde la última dosis de refuerzo.

†† Sí, si se sabe que las personas tienen un estado de inmunodeficiencia humoral considerable (p.ej., VIH, agammaglobulinemia) ya que la respuesta inmunitaria al toxoide tetánico puede ser subóptima.



Debe realizarse un intento riguroso para determinar si un paciente ha concluido la vacunación primaria. Las personas que han concluido la vacunación primaria contra el tétanos y que tienen heridas leves y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación con toxoide tetánico si no han recibido toxoide tetánico en los 10 años anteriores. En el caso de heridas propensas al tétanos (p.ej., heridas contaminadas con suciedad, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsiones y heridas ocasionadas por misiles, aplastamiento, quemaduras o congelación), es apropiada una dosis de refuerzo si el paciente no ha recibido una preparación con toxoide tetánico en los 5 años anteriores.

Administración: Inspeccione el producto antes de su utilización para descartar la presencia de partículas extrañas y/o decoloraciones. (Véase DESCRIPCIÓN.) El producto no debe administrarse si presenta tales condiciones.

Agite bien el vial hasta obtener una suspensión uniforme y turbia. Antes de extraer la dosis, limpie el tapón del vial con un germicida adecuado. No retire el tapón ni quite el sello metálico que lo fija. Es indispensable utilizar una técnica aséptica. Con el fin de evitar la transmisión de enfermedades, use para cada paciente jeringas y agujas estériles distintas o una unidad desechable estéril. No se debe colocar de nuevo el capuchón a las agujas, que deberán desecharse según las directrices sobre residuos biopeligrosos.

Antes de la inyección, la piel donde vaya a aplicarse deberá limpiarse con un germicida adecuado. Administre el volumen total de 0,5 mL por vía intramuscular (IM). El lugar de inyección preferible es el músculo deltoides.

RCP/IPP:

DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

Dosis recomendada

ADACEL® (0.5 ml) debe ser administrada como una inyección de refuerzo por vía intramuscular.

La re-dosificación con ADACEL® puede ser usada para reforzar la inmunidad frente a la difteria, tétanos y pertussis, a intervalos de 5 a 10 años. Para los detalles de la re-dosificación, ver Eventos adversos parte II para la seguridad a los 5 y 10 años, y Estudios clínico parte II – estudio Td526 – para la inmunogenicidad a los 10 años.

ADACEL® se puede administrar a mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre para proteger pasivamente a los bebés de la tos ferina.

El lugar preferido es en el músculo deltoides.

No se deben administrar dosis fraccionadas (dosis <0,5 ml). El efecto de las dosis fraccionadas sobre la seguridad y la eficacia no ha sido determinado.

Los profesionales del cuidado de la salud deben referirse a las normas del CCNI para la profilaxis tetánica en el control de rutina de heridas que se muestra en la Tabla 4.



Tabla 4: Uso recomendado por CCNI de los agentes inmunizadores en el control de heridas (3)

Antecedentes de inmunizaciones contra el tétanos	Limpio, heridas menores		Otras heridas	
	Td* <small>www</small>	TIG† (Human)	Td* <small>www</small>	TIG† (humano)
Incierto o <3 dosis de una serie de inmunización‡	Si	No	Si	Si
≥3 dosis recibidas en una serie de inmunización‡	No§	No	No**	No††

* Toxoide tetánico y diftérico tipo adulto.

† Inmunoglobulina tetánica, administrada en lugar separado del Td.

‡ La inmunización primaria es de al menos 3 dosis en los intervalos de edad apropiados.

§ Sí, si >10 años desde el último refuerzo.

** Sí, si >5 años desde el último refuerzo.

† † Sí, si hay conocimiento de que las personas tienen un estado de deficiencia inmune humoral significativa (es decir, VIH, gammaglobulinemia, puesto que la respuesta inmune al toxoide tetánico puede ser subóptima).

Se debe hacer un real intento por determinar si un paciente ha completado la inmunización primaria. Las personas que han completado la inmunización primaria frente al tétanos, y que mantienen heridas menores y no contaminadas, deben recibir una dosis de refuerzo de una preparación que contenga toxoide tetánico, en el caso de que no hayan recibido toxoide tetánico dentro de los últimos 10 años. Para las heridas propensas al tétanos, (es decir, heridas contaminadas con sucio, heces, tierra y saliva, heridas punzantes, avulsión y heridas resultantes de misiles, trituraciones, quemaduras o congelación), es apropiado el refuerzo sí el paciente no ha recibido una preparación contentiva de toxoide tetánico dentro de los últimos 5 años anteriores.

Nuevas precauciones y advertencias:

Inserto

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Generalidades:

Antes de administrar ADACEL®, los profesionales de la salud deberán informar al receptor o al padre, madre o tutor de éste sobre los beneficios y los riesgos de la vacunación, preguntar sobre el estado de salud reciente del receptor, repasar sus antecedentes en busca de posibles casos de hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, revisar los antecedentes de vacunaciones, descartar la presencia de cualquier contraindicación a la vacunación y cumplir con todos los requisitos locales relativos a la información que se haya de dar al receptor o al tutor antes de la vacunación.

Es sumamente importante preguntar al receptor, al padre, la madre o el tutor por cualquier síntoma o signo de reacción adversa que pueda haberse presentado después de una dosis previa de la vacuna.

En las tasas y la intensidad de los episodios adversos que aparecen en los receptores del toxoide tetánico influyen la cantidad de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes.

Como ocurre con cualquier vacuna, ADACEL® puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.

Datos limitados indican que los anticuerpos maternos pueden reducir la fuerza de la respuesta inmune a algunas vacunas en bebés cuyas madres han sido vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.



Precauciones relacionadas con la vía de administración: No administre ADACEL® por inyección intravascular: asegúrese de que la aguja no penetre en un vaso sanguíneo.

La vacuna no debe administrarse por vía intradérmica ni subcutánea.

ADACEL® no debe administrarse en las nalgas.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después o antes de las vacunas inyectables, incluido el ADACEL®. Se deben tomar medidas de antemano para evitar desmayos.

Enfermedades febriles o agudas: En casos de enfermedad aguda o febril, deberá posponerse la vacunación, pero, en general, la presencia de enfermedades con febrícula no debe ser motivo para posponer la vacunación.

Alteraciones hematológicas: Debido a que toda inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la aplicación en personas con trastornos hemorrágicos (como la hemofilia o la trombocitopenia) o en personas sometidas a tratamiento anticoagulante, no deben administrarse inyecciones intramusculares de ADACEL® a dichas personas a menos que los posibles beneficios sean mayores que el riesgo de la administración. Si se decide administrar a dichas personas cualquier producto por vía intramuscular, deberá hacerse con precaución y tomando las medidas necesarias para evitar el riesgo de que se formen hematomas después de la inyección.

Alteraciones inmunitarias: Se deberá evaluar la posibilidad de que aparezcan reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Tras la administración de ADACEL® pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, incluso en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes del producto.

Como sucede con otros productos, se deberán tener a mano una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1.000) y otros fármacos apropiados para su uso inmediato si se produjeran reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad aguda. Los profesionales de la salud deben estar familiarizados con las recomendaciones vigentes sobre el tratamiento inicial de la anafilaxis en entornos no hospitalarios, incluido el manejo adecuado de las vías respiratorias.

En las personas inmunocomprometidas (ya sea por enfermedad o por tratamiento) puede no obtenerse la respuesta inmunitaria esperada. Si es factible, deberá considerarse la posibilidad de demorar la vacunación hasta que hayan concluido los tratamientos inmunosupresores. No obstante, en las personas con inmunodeficiencia crónica (p.ej., en casos de infección por VIH) se recomienda la vacunación, aunque la formación de anticuerpos podría ser limitada.

Alteraciones neurológicas: No debe administrarse ADACEL® a personas con trastornos neurológicos progresivos o inestables, epilepsia incontrolada o encefalopatía progresiva, hasta que se haya establecido un régimen de tratamiento, se haya estabilizado la afección y los beneficios sean claramente mayores que los riesgos.

Si el síndrome de Guillain Barré (GBS) ocurrió dentro de las 6 semanas posteriores a la administración previa de una vacuna que contenga toxoide tetánico, la decisión de administrar ADACEL® o cualquier vacuna que contenga toxoide tetánico deberá basarse en un análisis minucioso de los posibles beneficios y riesgos.

Se han notificado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías de pares craneales tras la administración de vacunas que contenían toxoide tetánico y/o diftérico, aunque el IOM llegó a la conclusión de que los datos no eran adecuados para confirmar o descartar la existencia de una relación causal entre esos trastornos y la vacunación.

Mujeres embarazadas: Los datos de seguridad de 4 estudios aleatorios y controlados (310 resultados de embarazo), 2 estudios observacionales prospectivos (2,670 resultados de



embarazo), 4 estudios observacionales retrospectivos (81,701 resultados de embarazo) y de observación pasiva de mujeres que recibieron ADACEL® o REPEVAX (Tdap-IPV; con el componente Tdap de ADACEL®) administrado durante el segundo o tercer trimestre no mostraron efectos negativos de ninguna vacuna relacionada sobre el embarazo o la salud del feto / recién nacido. Al igual que con otras vacunas inactivas, no se espera que la vacunación con ADACEL® dañe al feto durante ningún trimestre.

Según los hallazgos de varios estudios sobre la administración de ADACEL® y REPEVAX a mujeres embarazadas, principalmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo:

- Las respuestas de anticuerpos contra la tos ferina en mujeres embarazadas son generalmente similares a las de las mujeres no embarazadas,
- Los anticuerpos maternos persistentes dirigidos contra los antígenos de tos ferina persisten de 2 a 4 meses después del nacimiento y pueden estar relacionados con la disminución de la respuesta inmune del niño con la inmunización activa contra la tos ferina.
- Se estima que la eficacia de la inmunización materna contra la tos ferina es > 90% en los primeros tres meses de vida.

Tabla 1: Efectividad de la vacuna (VE) contra la tos ferina en lactantes cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® o REPEVAX durante el embarazo. Tres estudios retrospectivos.

Vacuna	VE (95 %-KI)	Método de estimación VE	Infante - periodo de seguimiento
REPEVAX	93 % (81; 97)	Control de caso no emparejado	3 meses
ADACEL*	91,4 % (19,5; 99,1)	Modelo de regresión de cohorte	2 meses
REPEVAX	93 % (89; 95)	Screening (reportes del caso)	3 meses

*Más del 80% de Tdap se utilizó en el estudio

Datos clínicos limitados han demostrado una respuesta inmune deteriorada a otros antígenos (por ejemplo, difteria, tétanos, polio, neumococos, meningococos) en bebés cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la concentración de anticuerpos se mantuvo por encima de los umbrales que se consideran protectores. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Los estudios en animales indican que no hay efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal.

Madres lactantes: No se sabe si las sustancias activas incluidas en ADACEL® se excretan en la leche humana, pero se ha encontrado que los anticuerpos contra los antígenos de la vacuna se transfieren a las crías de conejos. Dos estudios de desarrollo animal realizados en conejos no han mostrado efectos nocivos de los anticuerpos maternos inducidos por la vacuna sobre la descendencia en el desarrollo postnatal. Ya que ADACEL® está inactivada, es improbable cualquier riesgo para la madre o el lactante. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto sobre los lactantes de la administración de ADACEL® a sus madres. Deben evaluarse los riesgos y los beneficios de la vacunación antes de tomar una decisión con respecto a la vacunación de una madre lactante.

RCP/IPP:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Antes de la administración de ADACEL®, los médicos deben informar al recipiente, a los padres o representantes del recipiente, acerca de los beneficios y riesgos de la

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunización, indagar el estado de salud reciente del recipiente, revisar los antecedentes del recipiente con respecto a la posible hipersensibilidad a la vacuna o a vacunas similares, antecedentes previos de inmunización, presencia de algunas contraindicaciones a la inmunización y el cumplimiento con cualquiera de los requerimientos referentes a la información que debe suministrarse al recipiente/representante antes de la inmunización.

Es extremadamente importante que se le pregunte al recipiente, padre o representante todo lo concerniente a cualquier signo o síntoma de una reacción adversa que haya ocurrido después de una dosis previa de la vacuna.

Las tasas y la intensidad de los eventos adversos en los recipientes del toxoide tetánico, están influenciadas por el número de dosis previas y el nivel de antitoxinas preexistentes.

Al igual que cualquier vacuna, ADACEL® puede no proteger al 100% de las personas vacunadas.

Datos limitados indican que los anticuerpos maternos pueden reducir la fuerza de la respuesta inmune a algunas vacunas en bebés cuyas madres han sido vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Precauciones relacionadas con la vía de administración:

No administrar ADACEL® mediante inyección intramuscular: debe asegurarse que la aguja no penetre los vasos sanguíneos.

No se deben utilizar las vías intradérmica o subcutánea.

ADACEL® no debe ser administrada en los glúteos.

El síncope (desmayo) puede ocurrir después o antes de las vacunas inyectables, incluido el ADACEL®. Se deben tomar medidas de antemano para evitar desmayos.

Enfermedad febril y aguda: Se debe posponer la vacunación en los casos de una enfermedad aguda o febril. Sin embargo, una enfermedad con manifestación febril de bajo grado, usualmente no debe ser una razón para posponer la vacunación.

Hematológica

Dado que cualquier inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección en las personas con algunos trastornos de coagulación, tales como hemofilia o trombocitopenia, o en aquellas personas que están recibiendo terapia anticoagulante, las inyecciones intramusculares de ADACEL® no deben ser administradas a tales personas a menos que los beneficios potenciales sobrepasen el riesgo de la administración. En el caso de tomar la decisión de administrar cualquier producto mediante inyección intramuscular a tales personas, debe hacerse con precaución, respetando las etapas para evitar el riesgo de formación de hematomas después de la inyección.

Inmune

Se debe evaluar la posibilidad de desarrollar reacciones alérgicas en personas sensibles a los componentes de la vacuna. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad después del uso de ADACEL®, aún en personas sin antecedentes de hipersensibilidad a los componentes del producto.

Al igual que con todos los demás productos, se debe tener a mano una solución de clorhidrato de epinefrina (1:1,000) y otros agentes apropiados para su uso inmediato en caso de que ocurra una reacción de hipersensibilidad aguda.

Los proveedores de asistencia médica deben familiarizarse con las recomendaciones actuales para el control inicial de la anafilaxis en un ambiente distinto al hospitalario,

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyendo el control apropiado de las vías aéreas. Para conocer más sobre el reconocimiento y tratamiento de las reacciones anafilácticas, ver la edición actual de la Guía canadiense sobre inmunizaciones o visitar el sitio web de salud de Canadá.

Pudiera ocurrir que las personas inmunocomprometidas (sea por enfermedad o por tratamiento) no logren la respuesta inmune esperada. De ser posible, se debe considerar retrasar la vacunación hasta después de completar cualquier tratamiento inmunosupresor.

Sin embargo, se recomienda la vacunación de personas con inmunodeficiencia crónica tal como infección por VIH, aun cuando la respuesta inmune pueda ser limitada.

Neurológica

ADACEL® no debe ser administrada a individuos con trastornos neurológicos inestables, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, hasta cuando se haya establecido un régimen de tratamiento, la condición se haya estabilizado y el beneficio sobrepase claramente el riesgo.

Si el síndrome de Guillain Barré (GBS) ocurrió dentro de las 6 semanas de haber recibido la vacuna que contenía el toxoide tetánico, la decisión de administrar ADACEL® o cualquier vacuna contentiva de toxoide tetánico debe estar basada en una cuidadosa consideración de los beneficios potenciales y los posibles riesgos.

Se han reportado algunos casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, mononeuropatías periféricas y mononeuropatías craneales, después de la administración de vacunas que contienen toxoides tetánico y/o diftérico, aunque el IDM concluyó que no es suficiente evidencia para aceptar o rechazar una relación causal entre esas condiciones y la vacunación.

Mujeres embarazadas

Los datos de seguridad de 4 estudios aleatorios y controlados (310 resultados de embarazo), 2 estudios observacionales prospectivos (2,670 resultados de embarazo), 4 estudios observacionales retrospectivos (81,701 resultados de embarazo) y de observación pasiva de mujeres que recibieron ADACEL® o REPEVAX (Tdap-IPV; con el componente Tdap de ADACEL®) administrado durante el segundo o tercer trimestre no mostraron efectos negativos de ninguna vacuna relacionada sobre el embarazo o la salud del feto / recién nacido. Al igual que con otras vacunas inactivas, no se espera que la vacunación con ADACEL® dañe al feto durante ningún trimestre.

Según los hallazgos de varios estudios sobre la administración de ADACEL® y REPEVAX a mujeres embarazadas, principalmente durante el segundo y tercer trimestre del embarazo:

- Las respuestas de anticuerpos contra la tos ferina en mujeres embarazadas son generalmente similares a las de las mujeres no embarazadas,
- Los anticuerpos maternos persistentes dirigidos contra los antígenos de tos ferina persisten de 2 a 4 meses después del nacimiento y pueden estar relacionados con la disminución de la respuesta inmune del niño con la inmunización activa contra la tos ferina.
- Se estima que la eficacia de la inmunización materna contra la tos ferina es > 90% en los primeros tres meses de vida.



Tabla 1: Efectividad de la vacuna (VE) contra la tos ferina en lactantes cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® o REPEVAX durante el embarazo. Tres estudios retrospectivos.

Vacuna	VE (95 %-KI)	Método de estimación VE	Infante - período de seguimiento
REPEVAX	93 % (81; 97)	Control de caso no emparejado	3 meses
ADACEL*	91,4 % (19,5; 99,1)	Modelo de regresión de cohorte	2 meses
REPEVAX	93 % (89; 95)	Screening (reportes del caso)	3 meses

*Más del 80% de Tdap se utilizó en el estudio

Datos clínicos limitados han demostrado una respuesta inmune deteriorada a otros antígenos (por ejemplo, difteria, tétanos, polio, neumococos, meningococos) en bebés cuyas madres fueron vacunadas con ADACEL® durante el embarazo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la concentración de anticuerpos se mantuvo por encima de los umbrales que se consideran protectores. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Los estudios en animales indican que no hay efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo postnatal.

Lactancia

No se sabe si las sustancias activas incluidas en ADACEL® se excretan en la leche humana, pero se ha encontrado que los anticuerpos contra los antígenos de la vacuna se transfieren a las crías de conejos. Dos estudios de desarrollo animal realizados en conejos no han mostrado efectos nocivos de los anticuerpos maternos inducidos por la vacuna sobre la descendencia en el desarrollo postnatal. Como ADACEL® es inactivada, cualquier riesgo para la madre o el infante es altamente improbable. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de ADACEL® sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad de una madre infectada hacia su hijo lactante. Los riesgos y beneficios de la vacunación deben ser evaluados antes de tomar la decisión de inmunizar a una madre que está amamantando.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación de indicaciones, únicamente así:

Indicaciones:

Inmunización de refuerzo activo para la prevención del tétanos, la difteria y la tos ferina como dosis única en personas desde los 4 años de edad en adelante.

Administrada a la madre durante el embarazo para la protección pasiva del recién nacido, en aquellas que no hayan recibido inmunización para tétanos y difteria durante el mismo.

Adacel® no debe utilizarse para el tratamiento de infecciones causadas por Bordetella pertussis, Corynebacterium diphtheriae o Clostridium tetani.

Uso en pediatría: Adacel® no está indicado para la vacunación de niños menores de 4 años.

Adacel® debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales de vacunación.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe:

- **Posología: Ajustar la posología al presente concepto.**



- **Inserto e información para prescribir (IPP): Retirar el resto de la información descrita en indicaciones tanto en el inserto e información para prescribir y ajustarla al presente concepto.**

3.4.2.21. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201165658
Fecha : 16/09/2020
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con 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 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.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda.

Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto 032020 allegado mediante radicado No. 20201165658
- Información para Prescribir 032020 allegado mediante radicado No. 20201165658

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado o metastásico con KEYTRUDA, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PDL1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de KEYTRUDA es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más. Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante del melanoma, KEYTRUDA debe administrarse hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para controlar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente



Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, suspender permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de KEYTRUDA a temperatura ambiente.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de KEYTRUDA, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.



Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender KEYTRUDA y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar KEYTRUDA si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda KEYTRUDA permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0,5-1 mg/Kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/Kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender KEYTRUDA.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/Kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender KEYTRUDA en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente KEYTRUDA en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben KEYTRUDA. También se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender KEYTRUDA en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir



o suspender KEYTRUDA en caso de insuficiencia suprarrenal o hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben KEYTRUDA. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender KEYTRUDA en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben KEYTRUDA y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender KEYTRUDA en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de KEYTRUDA en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con KEYTRUDA se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente KEYTRUDA y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con KEYTRUDA. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir KEYTRUDA y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente KEYTRUDA.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis, síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación) y mielitis. En otros estudios clínicos con KEYTRUDA o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con KEYTRUDA. El tratamiento con KEYTRUDA puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con KEYTRUDA en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con KEYTRUDA.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considere el beneficio del tratamiento con KEYTRUDA vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando KEYTRUDA se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando KEYTRUDA se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando KEYTRUDA se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de KEYTRUDA a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben KEYTRUDA en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente KEYTRUDA. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo KEYTRUDA con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente



Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7+ meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.



Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con Mayor Incidencia que en el Brazo con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que



recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

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				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de combinación

Carcinoma de células renales



Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y de los pacientes con recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.
Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.
Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

Nuevas interacciones:

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal sobre la interacción farmacológica con KEYTRUDA. Dado que pembrolizumab se elimina de la circulación a través de catabolismo, se espera que no haya interacciones metabólicas entre medicamentos.

Se debe evitar el uso de corticoides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con KEYTRUDA debido a su posible interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia de KEYTRUDA. Sin embargo, los corticoides sistémicos y otros inmunosupresores pueden utilizarse después de iniciar KEYTRUDA para el tratamiento de reacciones adversas mediadas inmunológicamente. Los corticosteroides también pueden ser usados como pre-medicación, cuando KEYTRUDA se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para mitigar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

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

3.4.2.22 DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20191255055 / 20201166547
Fecha : 16/09/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada jeringa pre-llenada por 2 mL contiene 300 mg de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde,

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010252 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 segunda parte numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Septiembre 2020 allegada mediante radicado No. 20191255055
- Información para Prescribir Versión CCDS V9.0 LRC 2.05.2019_Revisión Local: Septiembre 2020 allegada mediante radicado No. 20191255055

Nuevas indicaciones:

Dupixent® está indicado para las siguientes enfermedades inflamatorias tipo 2:

Dermatitis atópica

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con dermatitis atópica de moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica.

Asma

Dupixent está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Dupixent está indicado como tratamiento adicional a los corticosteroides intranasales para el tratamiento de adultos con RSCcPN grave para quienes la terapia con corticosteroides sistémicos y/o cirugía no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Nueva dosificación:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Posología y administración

General

Vía de administración

Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Adolescentes

La dosis recomendada de Dupixent® en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis subsiguientes (cada 2 semanas)
Menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores) es:

Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

- Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a severa comórbida, o adultos con RSCcPN grave comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos



Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con dermatitis atópica.

Asma

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años con asma.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes de 12 años y mayores con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

En pacientes entre los 12 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 200 mg cada dos semanas (si el peso es menor a 60 kg) o de 300 mg (si el peso es mayor o igual a 60 kg.)

Administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones o advertencias:

Advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en el programa de desarrollo de dermatitis atópica, luego de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de Dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis se produjo con más frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre Dupixent® y el placebo. En pacientes con RSCcPN la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma, así como en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se



infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

Dermatitis Atópica

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo



Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente ≥10%; frecuente ≥1 y ≤10%; poco frecuente ≥0,1 y <1 %, rara ≥0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacteriana (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (15,9%)



^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en pacientes entre 12 y 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434.) El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST



Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1%)

Tabla 5. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente Frecuente Frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%) Edema en el sitio de inyección (4,8%) Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS-52.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	20 (4,5 %)	6 (2,1 %)
Conjuntivitis	6 (1,4 %)	0 (0 %)

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente congruente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (1,4 %)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Frecuente	Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %)

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad

Se informó un caso de reacción de la enfermedad del suero y un caso de reacción similar de la enfermedad del suero, ambos considerados graves, en el programa de desarrollo de la dermatitis atópica después de la administración de Dupixent®. Se informó un caso de anafilaxia después de la administración de Dupixent en el programa de desarrollo del asma.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio.

La incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab;

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 4 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN en los grupos de placebo en los estudios de 52 semanas fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 0,6 % de los pacientes que recibieron Dupixent® 300 mg dos veces por semana y menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® 200 mg dos veces por semana, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

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

3.4.2.23 PRALUENT® 75 mg/mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20117604
Radicado : 20201168764
Fecha : 18/09/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición:
Cada mL contiene 75 mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

PRALUENT® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con:

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota.
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica Manifiesta (ECVAS manifiesta) quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas. El efecto de Praluent no ha sido establecido en la morbimortalidad cardiovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes. Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Precauciones: se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Praluent versión CCDS V.5_LRC 06-Apr-2018 + CCDS V.6_LRC 13-June-2018 + CCDS V.7_LRC 20-June-2019. Revisión local: Mayo 2020 allegado mediante radicado No. 20201168764
- Información para prescribir Praluent versión CCDS V.5_LRC 06-Apr-2018 + CCDS V.6_LRC 13-June-2018 + CCDS V.7_LRC 20-June-2019. Revisión local: Mayo 2020 allegado mediante radicado No. 20201168764

Nuevas indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Prevención de eventos cardiovasculares:

Praluent está indicado para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y angina inestable que requiere hospitalización en adultos con enfermedad cardiovascular establecida.

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Se ha reportado angioedema en el marco de post-comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Nuevas reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuente $\geq 10\%$;
Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$;
Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$;
Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$;
Muy rara $< 0,01\%$;
No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451 pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3.

No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad. En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 2 - Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES



Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				Hipersensibilidad Vasculitis por hipersensibilidad	
<i>Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico</i>		Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*			
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Prurito		Urticaria Eczema numular	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Reacciones en la zona de inyección**			

* Incluyendo dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea, estornudos.

** Incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3.8% alirocumab, 2.1% placebo).

Reacciones alérgicas generales

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios.

Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16,6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7,9% en el grupo placebo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones alternadas de placebo para mantener el cegamiento con respecto a la frecuencia de inyección.



Excluyendo las reacciones en el sitio de inyección (RSI) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de RSI fue del 11,8%. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C

Aunque las consecuencias adversas de niveles muy bajos de LDL-C no se identificaron en ensayos con alirocumab, los efectos a largo plazo de niveles muy bajos de LDL-C son desconocidos. En estudios genéticos publicados, así como en ensayos clínicos y de observación con terapias hipolipemiantes, se ha asociado un mayor riesgo de aparición de diabetes con niveles más bajos de LDL-C.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50). Los MACE [eventos adversos cardiovasculares mayores ("MACE+", es decir: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización)], confirmados mediante adjudicación, se reportaron en 52 de los 3182 pacientes (1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

En los análisis finales predefinidos del estudio LONG TERM, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (5,1 %) del grupo de placebo; Los MACE+ confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91 (IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para MACE+, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti-medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedicamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen



las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150 mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

- Sensación parecida a la gripe.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
- Angioedema

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

3.4.2.24 BLINCYTO® 38,5 mcg/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20191146653 / 20201137397
Fecha : 10/08/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada vial reconstituido (3,08mL) contiene Blinatumomab 38,5 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Adultos:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Pediatría:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad. Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006060 emitido mediante Acta No. 16 de 2019, numeral 3.4.2.7 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y administración
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir versión 3 de Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201137397
- Inserto versión 3 de Junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20201137397

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas

Adultos:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos en recaída o refractaria.

Pediatría:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Blinicyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Blinicyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
<u>Ciclo 1 de Inducción</u>		
Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclo 2 de Inducción</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:



Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m ² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m ² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos en médula ósea o $> 15.000/\text{microlitro}$ de blastos leucémicos en sangre periférica.

Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 2 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

Peso del Paciente	Ciclo(s) de Tratamiento	
	Días 1-28	Días 29-42
45 kg o más (dosis fija)	28 mcg/day	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.



Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesan 45 kg o Más	Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (Excluyendo Infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis)

Cambio de la bolsa IV

La bolsa IV debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la administración, reconstitución, y preparación de Blincyto:

- Ver la sección 4.2.7 para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa IV antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas IV y a los tubos IV.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar algunas de las dosis prescritas.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos IV de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas de Infusión de Blincyto

Administración

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elástica, y debe tener una alarma.
- Las bolsas de infusión de Blincyto preparadas se deben infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) que se utilizará para purgar el tubo IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de Blincyto de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, ó
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas
 - Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas
 - Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas



- La solución de Blincyto se debe administrar utilizando tubos IV que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto o el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, Blincyto se debe infundir a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, cualquier solución de Blincyto que no se utilizó en la bolsa IV y los tubos IV deben ser desechados conforme con los requisitos locales.

Reconstitución de Blincyto

1. Agregue 3 mL de Agua Estéril para Inyección libre de conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa en el polvo liofilizado (lo que resulta en una concentración final de Blincyto de 12,5 mcg/mL).
 - No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
2. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.
3. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24, 48, 72 o 96 Horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 2 a 4 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 3 para pacientes que pesan 45 kg o más.
 - Tablas 4 y 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.
1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.
 2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
 3. Transfiera asépticamente Blincyto reconstituido en la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte las Tablas 2 a 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido.
 4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo IV a la bolsa IV con un filtro estéril en línea de 0,2 micras.
 - Asegúrese de que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.
 5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. Purgue el tubo IV solo con la solución preparada para infusión. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.
 6. Almacene entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.



Tabla 3. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL
Solución Estabilizante IV			5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	Blinicyto Reconstituido
9 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	0,83 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,7 mL
	72 horas	3,3 mL/hora	2,5 mL
	96 horas	2,5 mL/hora	3,3 mL ^a
28 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL ^a
	72 horas	3,3 mL/hora	8,0 mL ^b
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mL ^c

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 9 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora y dosis de 28 mcg/día durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora.
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora.
- c. Se requieren 4 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora.



Tabla 4. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL
Solución Estabilizante IV				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m ²)	Blincyto Reconstituido
5 mcg/m ² /día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	0,70 mL
			1,40 a 1,49	0,66 mL
			1,30 a 1,39	0,61 mL
			1,20 a 1,29	0,56 mL
			1,10 a 1,19	0,52 mL
			1,00 a 1,09	0,47 mL
			0,90 a 0,99	0,43 mL
			0,80 a 0,89	0,38 mL
			0,70 a 0,79	0,33 mL
			0,60 a 0,69	0,29 mL
			0,50 a 0,59	0,24 mL
			0,40 a 0,49	0,20 mL
			5 mcg/m ² /día	48 horas
1,40 a 1,49	1,3 mL			
1,30 a 1,39	1,2 mL			
1,20 a 1,29	1,1 mL			
1,10 a 1,19	1,0 mL			
1,00 a 1,09	0,94 mL			
0,90 a 0,99	0,85 mL			
0,80 a 0,89	0,76 mL			
0,70 a 0,79	0,67 mL			
0,60 a 0,69	0,57 mL			
0,50 a 0,59	0,48 mL			
0,40 a 0,49	0,39 mL			
5 mcg/m ² /día	72 horas	3,3 mL/hora		
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,0 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
			5 mcg/m ² /día	96 horas
1,40 a 1,49	2,6 mL			
1,30 a 1,39	2,4 mL			
1,20 a 1,29	2,3 mL			
1,10 a 1,19	2,1 mL			
1,00 a 1,09	1,9 mL			
0,90 a 0,99	1,7 mL			
0,80 a 0,89	1,5 mL			
0,70 a 0,79	1,3 mL			
0,60 a 0,69	1,2 mL			
0,50 a 0,59	0,97 mL			
0,40 a 0,49	0,78 mL			

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)	270 mL
Solución Estabilizante IV	5,5 mL

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m ²)	Blincyto Reconstituido
15 mcg/m ² /día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,0 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
15 mcg/m ² /día	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	4,2 mL ^a
			1,40 a 1,49	3,9 mL ^a
			1,30 a 1,39	3,7 mL ^a
			1,20 a 1,29	3,4 mL ^a
			1,10 a 1,19	3,1 mL ^a
			1,00 a 1,09	2,8 mL
			0,90 a 0,99	2,6 mL
			0,80 a 0,89	2,3 mL
			0,70 a 0,79	2,0 mL
			0,60 a 0,69	1,7 mL
			0,50 a 0,59	1,4 mL
			0,40 a 0,49	1,2 mL
15 mcg/m ² /día	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	6,3 mL ^b
			1,40 a 1,49	5,9 mL ^b
			1,30 a 1,39	5,5 mL ^c
			1,20 a 1,29	5,1 mL ^c
			1,10 a 1,19	4,7 mL ^c
			1,00 a 1,09	4,2 mL ^c
			0,90 a 0,99	3,8 mL ^c
			0,80 a 0,89	3,4 mL ^c
			0,70 a 0,79	3,0 mL ^c
			0,60 a 0,69	2,6 mL
			0,50 a 0,59	2,2 mL
			0,40 a 0,49	1,8 mL
15 mcg/m ² /día	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	8,4 mL ^d
			1,40 a 1,49	7,9 mL ^d
			1,30 a 1,39	7,3 mL ^d
			1,20 a 1,29	6,8 mL ^d
			1,10 a 1,19	6,2 mL ^d
			1,00 a 1,09	5,7 mL ^d
			0,90 a 0,99	5,1 mL ^e
			0,80 a 0,89	4,6 mL ^e
			0,70 a 0,79	4,0 mL ^e
			0,60 a 0,69	3,4 mL ^e
			0,50 a 0,59	2,9 mL ^e
			0,40 a 0,49	2,3 mL

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,09 m².
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,39 m².
- c. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m² a 1,39 m².
- d. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m².
- e. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m² a 0,99 m².

Nuevas reacciones adversas

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ensayos Clínicos.

Pivotales

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia ¹	Muy Frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy Frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy Frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia ⁷	Muy Frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia ⁸	Muy Frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁹	Muy Frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ¹⁰	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirubinemia ¹¹	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy Frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)



Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos infecciosos virales	Muy Frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹²	Muy Frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas ¹³	Muy Frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobinas ¹⁴	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy Frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy Frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Tembor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy Frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy Frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea ¹⁵	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción ¹⁶	Muy Frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión ¹⁷	Muy Frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión ¹⁸	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.

1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
 14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
 15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
 16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
 17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
 18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4) y LLA con EMR positiva (Estudio 5) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1) fueron:



Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia ¹	Muy Frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	24 (34,3)
Leucopenia ³	Muy Frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁴	Muy Frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión ⁵	Muy Frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy Frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión ⁶	Muy Frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

¹ Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

² Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

³ Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

⁴ Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

⁵ Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

⁶ Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría *CIOMS* [p. ej., Muy Frecuente (≥ 10%), Frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0,1% y < 1%), raro (≥ 0,01% y < 0,1%), muy raro (< 0,01%)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblincatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el



inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blynicyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante *in vitro*. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blynicyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blynicyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

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

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100 mg/4 mL

Expediente : 19956000
Radicado : 20201161991
Fecha : 10/09/2020
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada vial de Avastin de 100 mg contiene 100 mg de bevacizumab.

Forma farmacéutica: Concentrado de solución para infusión.

Indicaciones: (Del Registro)

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

-Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.



Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Avastin en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Contraindicaciones: (Del Registro)

En los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central.

Hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de ovario de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Precauciones y advertencias:

Perforaciones gastrointestinales y fistulas:

El tratamiento con Avastin puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinales-vaginales).

Fistula no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fistula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fistula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fistulas es limitada. En caso de fistulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia:

En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con Avastin, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis:

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión arterial:

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SLPR):

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SLPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SLPR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SLPR.

Tromboembolia arterial:

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa:

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilara estrechamente.

Insuficiencia cardiaca congestiva:

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694G tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694G como en AVF3693G, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia:

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas:

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria:

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con Avastin. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de Avastin debe suspenderse definitivamente.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión:

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / fecundidad:

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con Avastin de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.200 pacientes.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- . Perforación gastrointestinal.
- . Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM.
- . Tromboembolia arterial.

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los estudios clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterápicos en múltiples indicaciones.

Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas enumeradas en esta tabla corresponden a las categorías <<muy frecuente>> ($\geq 10\%$) y <<frecuente>> ($\geq 1\% - <10\%$).

Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con quimioterápicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel.

Tabla 1 reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Por órgano, aparato o sistema

Grado 3-5 según los criterios NCI-CTC

(. 2% de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)

Todos los grados

(. 10% de diferencia entre los grupos de estudio en al menos un estudio clínico)

Muy frecuente

Frecuente

Muy frecuente

Infecciones e infestaciones

Acta No. 21 de 2020 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sepsis
Absceso
Celulitis
Infección
Trastornos de los sistemas hemático o linfático
Neutropenia febril leucopenia neutropenia trombocitopenia
Anemia
Linfopenia
Trastornos del metabolismo y la nutrición
Deshidratación
Anorexia
Trastornos del sistema nervioso
Neuropatía sensorial periférica
Accidente cerebrovascular síncope
Somnolencia
Cefalea
Disgeusia
Cefalea
Disartria
Trastornos oculares
Trastorno ocular lagrimación aumentada
Trastornos cardiacos
Insuficiencia cardiaca congestiva
Taquicardia
Supraventricular
Trastornos vasculares
Hipertensión
Tromboembolia (arterial) trombosis venosa
Profunda
Hemorragia
Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Embolia pulmonar
Disnea
Hipoxia
Epistaxis
Disnea
Epistaxis
Rinitis
Trastornos gastrointestinales
Diarrea
Nauseas
Vómitos
Dolor abdominal
Perforación intestinal
Ileo
Obstrucción intestinal fistula recto vaginales
Trastorno gastro-intestinal
Estomatitis
Proctalgia
Estreñimiento estomatitis hemorragia rectal diarrea
Trastornos endocrinos
Insuficiencia ovárica**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Síndrome palmoplantar
Eritrodisistesia
Dermatitis exfoliativa
Piel seca
Descoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debilidad muscular
Mialgia
Artralgias}
Dolor de espalda
Artralgia
Trastornos del aparato urinario
Proteinuria
Infección urinaria
Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Astenia
Fatiga
Dolor
Letargia
Inflamación de las mucosas
Pirexia
Astenia
Dolor
Inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Dolor pélvico
Exploraciones complementarias
Disminución del peso

* según los resultados de un subestudio de AVF3077S (NSABP c-08) en 295 pacientes

** las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes de la categoría de las fistulas gastrointestinales-vaginales.

Mas información sobre reacciones adversas graves seleccionadas:

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las reacciones adversas siguientes, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (criterios comunes de toxicidad del instituto nacional del cáncer de Canadá):

Perforaciones gastrointestinales y fistulas:

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fistula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio gog-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

La presentación de estos acontecimientos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Desenlace letal se ha notificado en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2. 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.



En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fistulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fistulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fistulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fistulas no gastrointestinales:

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fistulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fistulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes (.0,1% - <1%) se han descrito otros tipos de fistulas en zonas corporales distintas al tubo digestivo (por ejemplo: fistulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fistulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia: en los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3-5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4. 6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0. 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los episodios hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

-Hemorragia asociada al tumor: se han observado hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Posibles factores de riesgo son: citología escamosa, tratamiento con antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios siguientes se excluyó a los pacientes con CPNM de citología escamosa conocida o de tipo celular mixto con histología predominantemente escamosa, pero si se incluyó a los que tenían una histología tumoral desconocida.

En los pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa se observaron acontecimientos de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9% si habían recibido Avastin + quimioterapia y del 5% si habían recibido quimioterapia sola. Acontecimientos de grado 3-5 se han registrado en hasta un 2,3% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia frente a < 1% de los que recibieron quimioterapia sola. Hemorragia pulmonar/hemoptisis importante o masiva puede presentarse repentinamente; hasta dos tercios de los casos de hemorragia pulmonar grave tuvieron un desenlace letal.



En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

También se han observado hemorragias asociadas al tumor en otros tipos de tumor y otras localizaciones, incluido un caso de hemorragia del SNC entre los pacientes con metástasis del SNC y los pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC tratados con bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios siguientes en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio avf3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecan (grados 1, 2 y 4).

Considerando todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligo a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis. También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión: se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión (todos los grados) de hasta el 42,1% en los pacientes tratados con Avastin frente hasta un 14% en el grupo de comparación. En los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hipertensión de grado 3 y 4 según los criterios NCI-CTC oscilo entre el 0,4% y el 17,9% en los pacientes tratados con Avastin. Hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con Avastin y hasta el 0,2% de los que recibieron quimioterapia sola.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR):

En un estudio clínico se han notificado 2 casos confirmados (0,8%) de SLPR. Los síntomas suelen desaparecer o mejorar en pocos días, pero algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas.

Tromboembolia:

-Tromboembolia arterial; entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros episodios tromboembólicos arteriales).

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $2,3\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192G se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecan. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% ($11/100$) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ ($6/104$) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En un ensayo clínico no comparativo, AVF3708G, en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en el $6,3\%$ ($5/79$) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecan y en el $4,8\%$ ($4/84$) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

- tromboembolia venosa; en los estudios clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de episodios de tromboembolia venosa fue del $2,8$ a $17,3\%$ en los grupos de Avastin frente al $3,2$ a $15,6\%$ en los de control con quimioterapia. Los episodios de tromboembolia venosa consistieron en trombosis y embolia pulmonar.

Episodios de tromboembolia venosa de grado 3. 5 se han descrito en hasta un $7,8\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab frente hasta un $4,9\%$ de los que recibieron quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un episodio de tromboembolia venosa pueden correr un riesgo mayor de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia en lugar de quimioterapia sola.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardiaca congestiva: en los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta ahora, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cuatro estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 Y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el $3,5\%$ de las tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente hasta un $0,9\%$ en los grupos de control. En cuatro pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: $2,9\%$ en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina + Avastin ($6,2\%$) y de antraciclina + placebo ($6,0\%$).

En la mayoría de las pacientes que desarrollaron ICC durante los estudios de CMM se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II-IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.



Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina $>300 \text{ mg/m}^2$ [89]. En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con r-chop sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Cicatrización de heridas: Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y meta

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación reacciones adversas
- Inserto CDS 36.0 Octubre de 2018 allegado mediante Rad. 20201161991
- Información para prescribir CDS 36.0 Octubre de 2018 allegado mediante Rad. 20201161991

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (I.V.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión I.V., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.



Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión I.V.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión I.V.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión I.V.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad.

Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión I.V. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario - Estadío III y IV

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión I.V., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.



Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Reacciones Adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Para obtener información sobre los estudios principales, incluidos los diseños de los estudios y los principales resultados relativos a la eficacia, consúltese el apartado Ensayos clínicos/Eficacia.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM.
- Tromboembolia arterial.

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes

Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia ≥2 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia ≥10 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrимación aumentada
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalga	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**



<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</i>		Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
<i>Trastornos del aparato urinario</i>		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		Dolor pélvico	
<i>Exploraciones complementarias</i>			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.



En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales (v. Advertencias y precauciones generales)

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3\%$ con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5% en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en $< 1\%$ de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.



En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión (v. Advertencias y precauciones generales)

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (v. Advertencias y precauciones generales)

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% ($11/100$) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ ($6/104$) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ ($5/79$) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ ($4/84$) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa (v. Precauciones y advertencias generales)

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8-17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2-15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia. Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un 0,9% en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo. Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%).

En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC (v. Advertencias y precauciones generales).

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas (v. Advertencias y precauciones generales)

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal (v. Advertencias y precauciones generales).

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en ≤1,1% de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria (v. Advertencias y precauciones generales)



En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1$ % de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4$ % de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión (v. Advertencias y precauciones generales y Reacciones adversas – Experiencia poscomercialización)

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad (v. Advertencias y precauciones generales y Uso en poblaciones especiales, Mujeres y hombres con posibilidad de procrear)

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin (v. Advertencias y precauciones generales y Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Tromboembolia). Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes > 65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de



hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica
Infecciones e infestaciones		
Fascitis necrotizante ^{1,2}	Rara	107
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad ^{2,4}	Desconocida	81
Reacciones a la infusión ³	Desconocida	81
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{3,4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ²	Rara	36
Trastornos vasculares		
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2,4}	Desconocida	71, 72
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfonía	Frecuente	66
Trastornos gastrointestinales		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	82
Trastornos hepatobiliares		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Osteonecrosis de mandíbula ⁵	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6,7}	Desconocida	118
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		
Anomalías fetales ⁸	Desconocida	115

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

² V. Advertencias y precauciones generales.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia



poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)

Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación reacciones adversas**
- **Inserto CDS 36.0 Octubre de 2018 allegado mediante Rad. 20201161991**
- **Información para prescribir CDS 36.0 Octubre de 2018 allegado mediante Rad. 20201161991**

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales:

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (I.V.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM):

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión I.V., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión I.V.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión I.V.

Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión I.V.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad.

Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm):

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión I.V. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario - Estadío III y IV:

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión I.V., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino:

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión I.V.

Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Pautas posológicas especiales:

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Reacciones Adversas:

Ensayos clínicos:

Resumen del perfil de seguridad:

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.



Para obtener información sobre los estudios principales, incluidos los diseños de los estudios y los principales resultados relativos a la eficacia, consúltese el apartado ensayos clínicos/eficacia.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal.
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM.
- Tromboembolia arterial.

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos:

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos. Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes



Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia ≥2 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia ≥10 % entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartria
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrимación aumentada
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalga	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
Trastornos del aparato urinario		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes de la categoría de las fístulas entero-vaginales.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos:

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones y fístulas gastrointestinales:

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica.

La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin.

En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales (v. Advertencias y precauciones generales):

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.



Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia:

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCI-CTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor:

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3\%$ con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5% en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3\%$ de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en $< 1\%$ de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.



Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión (v. Advertencias y precauciones generales):

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) (v. Advertencias y precauciones generales):

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia:

Tromboembolia arterial:

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como



(accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa (v. Precauciones y advertencias generales):

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8-17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2-15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia. Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6\%$ de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4\%$ en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el $3,5\%$ de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un $0,9\%$ en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: $2,9\%$ en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo. Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin ($6,2\%$) y de antraciclina más placebo ($6,0\%$).

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC (v. Advertencias y precauciones generales).

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina $>300 \text{ mg/m}^2$. En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas (v. Advertencias y precauciones generales):

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal (v. Advertencias y precauciones generales).

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria (v. Advertencias y precauciones generales):

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1 \%$ de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4 \%$ de los pacientes tratados.



Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión (v. Advertencias y precauciones generales y Reacciones adversas – Experiencia poscomercialización):

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad (v. Advertencias y precauciones generales y Uso en poblaciones especiales, Mujeres y hombres con posibilidad de procrear):

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes ancianos:

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes ≤ 65 años, al administrar tratamiento con Avastin (v. Advertencias y precauciones generales y Reacciones adversas, Ensayos clínicos, Tromboembolia). Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes > 65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (> 65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤ 65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas:

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada ($\geq 2\%$) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).



En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica
Infecciones e infestaciones		
Fascitis necrotizante ^{1,2}	Rara	107
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad ^{2,4}	Desconocida	81
Reacciones a la infusión ³	Desconocida	81
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{3,4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ²	Rara	36
Trastornos vasculares		
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2,4}	Desconocida	71, 72
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfonía	Frecuente	66
Trastornos gastrointestinales		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	82
Trastornos hepatobiliares		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Osteonecrosis de mandíbula ⁵	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6,7}	Desconocida	118
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		
Anomalías fetales ⁸	Desconocida	115

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

² V. Advertencias y precauciones generales.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. Uso en poblaciones especiales, Embarazo.



Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización:

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado):

Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado):

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

3.5.2 TWINRIX SUSPENSION INYECTABLE

Expediente : 216963
Radicado : 20201145466
Fecha : 20/08/2020
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada dosis de 1ml contiene:

720 unidades Elisa de Antígeno del virus de la Hepatitis A (cepa hm175) y
20 mcg de Antígeno superficial del virus Hepatitis B (AGHBS) obtenido por tecnología del ADNr

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Twinrix está indicado para su utilización en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad, no inmunizados, que estén en riesgo de infección tanto de hepatitis A como de hepatitis B.

Contraindicaciones: (Del Registro)

No debe administrarse Twinrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna ni a personas que hayan demostrado previamente señales de hipersensibilidad tras la administración de Twinrix o de las vacunas monovalentes de hepatitis A o hepatitis B.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto GDS09/IP109 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201145466
- Información para prescribir GDS09/IP109 de 26 de septiembre de 2019 allegado mediante Rad. 20201145466

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Se recomienda una dosis de 1,0 ml de Twinrix para adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Esquema de vacunación primario

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El ciclo primario de vacunación habitual con Twinrix consta de tres dosis, la primera de las cuales se administra en la fecha elegida, la segunda un mes después y la tercera seis meses después de la primera dosis.

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se prevé un viaje dentro de un mes o más después de iniciar el ciclo de vacunación, pero se dispone de tiempo insuficiente para permitir que se complete el esquema de vacunación primario de 0, 1 y 6 meses, se puede utilizar un esquema de vacunación de 3 inyecciones intramusculares administradas a los 0, 7 y 21 días. Cuando se administra este esquema, se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses de la administración de la primera dosis.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años

El ciclo primario estándar de vacunación con Twinrix consta de dos dosis, la primera administrada en la fecha elegida y la segunda dosis de seis a doce meses después de la primera dosis. La protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B no se consigue en todos los vacunados hasta después de la segunda dosis, por lo cual es importante la

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de esta segunda dosis para garantizar la protección frente a la infección por hepatitis B.

Deberá respetarse el esquema recomendado. Una vez iniciado, el ciclo primario de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

Dosis de refuerzo

Actualmente se dispone de datos de persistencia de anticuerpos a largo plazo, de hasta 20 años después de la vacunación con Twinrix en los adultos y adolescentes, (0, 1 y 6 meses).

Se dispone de datos a largo plazo de persistencia de anticuerpos después de la vacunación con Twinrix (0, 6 meses), de hasta 10 años en individuos de 1 a 11 años de edad al momento de la primovacuna, y de hasta 15 años en individuos de 12 a 15 años de edad al momento de la primovacuna.

Los títulos de anticuerpos anti-HBs y anti-VHA observados después del ciclo de vacunación primaria con la vacuna combinada, están en el rango de los que se observan después de la vacunación con las vacunas monovalentes. Por tanto, de la experiencia con las vacunas monovalentes, se pueden extraer las directrices generales para la vacunación de refuerzo.

Hepatitis B

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, actualmente algunos programas oficiales de vacunación recomiendan una dosis de refuerzo que debe ser respetada.

En algunos grupos de sujetos o pacientes con riesgo mayor de exposición al VHB (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos) deben tenerse en cuenta medidas para asegurar un nivel de anticuerpos protectores ≥ 10 UI/l.

Hepatitis A

Todavía no se ha establecido completamente si los individuos inmunocompetentes que han respondido a la vacunación de hepatitis A requerirán dosis de refuerzo, ya que en ausencia de anticuerpos detectables se puede asegurar la protección mediante la memoria inmunológica. Las directrices sobre dosis de refuerzo se basan en asumir que para la protección, se requieren anticuerpos.

En situaciones en que se requiera una dosis de refuerzo para hepatitis A y hepatitis B se puede administrar Twinrix. Como alternativa, a los sujetos vacunados inicialmente con Twinrix se les puede administrar una dosis de refuerzo de cualquiera de las vacunas monovalentes. No se han evaluado la seguridad e inmunogenicidad de Twinrix, administrado como dosis de refuerzo luego de un esquema de vacunación primario de dos dosis.

Método de administración

Twinrix debe inyectarse por vía intramuscular, preferentemente en la región deltoidea en adultos, adolescentes y niños, o en la cara anterolateral del muslo en los lactantes.

Puesto que la administración de una inyección intradérmica o intramuscular en el músculo glúteo podría resultar en una respuesta subóptima a la vacuna, debe evitarse el uso de estas vías. De manera excepcional, se puede administrar Twinrix por vía subcutánea a pacientes con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, debido a que puede producirse sangrado tras la administración intramuscular en estos sujetos. Sin embargo, esta vía de administración puede producir una respuesta inmune a la vacuna inferior a la óptima.



Nuevas reacciones adversas:

Los eventos adversos generales y locales reportados luego de la vacunación primaria con Twinrix, fueron categorizados por frecuencia.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran conforme a las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes: mayor o igual que 1/10

Frecuentes: mayor o igual que 1/100 y menor a 1/10

No frecuentes: mayor o igual que 1/1000 y menor a 1/100

Raras: mayor o igual que 1/10000 y menor a 1/1000

Muy raras: menor a 1/10000

- Adultos y adolescentes a partir de 16 años de edad

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos de más de 6,000 sujetos que recibieron ya sea el esquema estándar de 0, 1, 6 meses o el esquema acelerado de 0, 7, 21 días.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	No frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Raras	Linfadenopatía
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Raras	Disminución del apetito
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	No frecuentes	Mareos
	Raras	Hipoestesia, parestesia
Alteraciones vasculares	Raras	Hipotensión
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Raras	Erupción cutánea, prurito
	Muy raras	Urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	No frecuentes	Mialgia
	Raras	Artralgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuentes	Inflamación en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, malestar
	No frecuentes	Fiebre ($\geq 37,5$ °C)
	Raras	Síndrome gripal, escalofríos
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Alteraciones en sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica	
Alteraciones en el sistema inmune	Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y de tipo enfermedad del suero	
Alteraciones en el sistema nervioso	Encefalitis, encefalopatía, neuritis, neuropatía, parálisis, convulsiones	
Alteraciones vasculares	Vasculitis	
Alteraciones en la piel y tejido subcutáneo	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Alteraciones musculoesqueléticas y en tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Dolor inmediato en el sitio de inyección, sensación de punzada y ardor	

* Estas reacciones adversas se reportaron tanto con las vacunas monovalentes contra la hepatitis A o B Twinrix (con un cronograma de 0, 1, 6 meses o de 0, 7, 21 días) como con las de GlaxoSmithKline.



En un estudio comparativo se observó que la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de Twinrix, no es diferente de la frecuencia de reacciones adversas solicitadas que se producen tras la administración de las vacunas monovalentes.

En un estudio clínico donde se administró Twinrix a los 0, 7, 21 días, se comunicaron los síntomas generales solicitados con las mismas categorías de frecuencia definidas anteriormente. Tras una cuarta dosis administrada a los 12 meses, la incidencia de reacciones adversas sistémicas fue comparable a la observada tras la vacunación a 0, 7, 21 días.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año de edad y hasta los 15 años inclusive estudios clínicos incluyeron la administración de 1537 dosis de Twinrix en un esquema de dos dosis a 778 sujetos, desde 1 año hasta e incluyendo 15 años de edad.

Ensayos clínicos		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
Alteraciones psiquiátricas	Muy frecuentes	Irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Somnolencia
Alteraciones gastrointestinales	Frecuentes	Síntomas gastrointestinales
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuentes	Fatiga, dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección
	Frecuentes	Fiebre, inflamación en el sitio de inyección
Datos poscomercialización*		
Tipo de sistema de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Muy raras	Reacciones alérgicas, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Muy raras	Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, hipoestesia

* Estas reacciones adversas se reportaron durante la farmacovigilancia posterior a la vacuna con Twinrix según el cronograma de 2 dosis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita aclarar la presentación del producto, así como la posología en niños y adultos ya que en la información presentada por el interesado hace mención a una presentación para niños de 0.5 mL (junior) y una de 1 mL para adultos (adults).

3.5.3 DARZALEX® 20 mg/mL

Expediente : 20101895
 Radicado : 20201148751
 Fecha : 25/08/2020
 Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
 Cada mL contiene 20mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



O En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

O En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

O En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nueva contraindicación:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones:

Darzalex puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRIS en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con Darzalex.

La mayoría de las RRIS ocurrieron en la primera infusión y fueron de grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRIS antes del tratamiento con Darzalex. Interrumpir la infusión de Darzalex por las RRIS de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (grado 4), discontinuar permanentemente la administración de Darzalex e instituir el cuidado de emergencia.

Para reducir el riesgo de las RRIS retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de Darzalex. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

Neutropenia/trombocitopenia

Darzalex puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia.

Monitorear el recuento de células sanguíneas completas periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de Darzalex para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de Darzalex. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de RH sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con Darzalex se debe tipificar y cribar a los pacientes. En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RHD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis b (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con Darzalex. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Darzalex.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con Darzalex y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con Darzalex. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo Darzalex, suspender el tratamiento con Darzalex y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con Darzalex en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Embarazo, lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir

Embarazo

No existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de Darzalex durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la igg1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse Darzalex durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con Darzalex.

Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de Darzalex para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con Darzalex, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Darzalex tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CCDS 29 ENERO 2020 allegado mediante Rad. 20201148751
- Información para prescribir IPP CCDS 29 ENERO 2020 allegado mediante Rad. 20201148751

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración
Vía intravenosa

DARZALEX™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Dosificación – Adultos (≥18 años)
Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.



El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7
^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX™, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9
^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante. El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas



Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX.

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEX (comenzando el día después de la infusión).

Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEX.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEX, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal.

Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración



DARZALEX es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX como se describe a continuación.

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).
- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Discontinuar DARZALEX de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

- Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX.

Nuevas Reacciones Adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomidadexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*



Sistema de clasificación de órganos	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^d	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiperglucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones a la infusión a continuación*.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincicial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008



	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (DVMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para DVMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007



	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006



	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.



Tabla 13: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona

Las reacciones adversas descritas **a continuación** en reflejan la exposición a DARZALEX para una mediana de la duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004).

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación^b Indica el agrupamiento de términos preferidos*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.



Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco. Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 18: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.



La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab: pancreatitis (1%). La pancreatitis incluye los siguientes términos reportados: pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva e incremento de lipasa.

Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Reacciones adversas identificadas de otros estudios clínicos

Sepsis

Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX se incluyeron en la Tabla 19. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

- Muy común ≥ 1/10
- Común ≥ 1/100 a <1/10
- Poco común ≥1/1000 a <1/100
- Raro ≥ 1/10000 a <1/1000
- Muy raro <1/10000, incluyendo reportes aislados
- Desconocido La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 19, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneos.

Tabla 19: Reacciones adversas postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto CCDS 29 ENERO 2020 allegado mediante Rad. 20201148751**
- **Información para prescribir IPP CCDS 29 ENERO 2020 allegado mediante Rad. 20201148751**



Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración:
Vía intravenosa

DARZALEX™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada:

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)



Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX™, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.



Dosis faltante(s):

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis:

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX, consultar la información para prescribir del fabricante.

Medicamentos concomitantes recomendados:

Medicamentos previos a la infusión:

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRs a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX.

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

Medicamentos posteriores a la infusión:

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEX (comenzando el día después de la infusión).



Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEX.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEX, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión.

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster:

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores):

La seguridad y la eficacia de DARZALEX no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores):

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal:

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal.

Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Administración:

DARZALEX es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.



Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
Infusión en la semana 1				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusión en la semana 2 (16 mg/kg) ^b	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
Infusiones subsecuentes ^c (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

^a Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la ausencia de reacciones a la infusión

^b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL

^c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX.

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX como se describe a continuación.

- **Grado 1-2 (leve a moderado):** Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).
- **Grado 3 (severo):** Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3.

Discontinuar DARZALEX de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.

- **Grado 4 (potencialmente fatal):** Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX.

**Nuevas Reacciones Adversas:**

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX (16 mg/kg) en 2066 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1910 pacientes que recibieron DARZALEX en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX como monoterapia.

Mieloma múltiple diagnosticado recientemente:**Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd):**

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomidadexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de infusión ^a	41	2	<1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^c	52	2	<1	36	2	<1
Bronquitis ^d	29	3	0	21	1	0
Neumonía ^e	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperglucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea ^f	32	3	<1	20	1	0
Tos ^g	30	<1	0	18	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^h	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones a la infusión* a continuación.

^b Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^c Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincicial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^d Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^e Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

^f Disnea, disnea de esfuerzo.

^g Tos, tos productiva.

^h Incremento de la presión arterial, hipertensión.

*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis del laboratorio hematológico fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008

	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona:

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (DVMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para DVMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007*



Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones de la infusión ^a	28	4	1	0	0	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Edema periférico ^b	21	1	< 1	14	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	48	5	0	28	3	0
Neumonía ^b	16	12	< 1	6	5	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea ^b	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar ^b	2	1	< 1	< 1	< 1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^b	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

^c Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP. Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd):

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección *Estudios clínicos*). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006*



Sistema de clasificación de órganos	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de la infusión ^a	35	3	< 1	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	27	1	0	17	1	0
Bronquitis ^c	20	1	0	13	1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^d	17	0	0	9	0	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas con la infusión a continuación.

^b Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección por virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^c Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

^d Tos, tos productiva

^e Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológico emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario:

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona:

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.



Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	48	5	0	0	0	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía ^b	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	65	6	< 1	51	4	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^c	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación.

^b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

^c Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona:

Las reacciones adversas descritas a continuación en reflejan la exposición a DARZALEX para una mediana de la duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004).

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.



Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	45	9	0	0	0	0
Trastornos cardíacos						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración						
Edema periférico ^b	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección de vías respiratorias superiores ^b	44	6	0	30	3	< 1
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^b	27	0	0	14	0	0
Disnea ^b	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

^a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la infusión a continuación

^b Indica el agrupamiento de términos preferidos

*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona:

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001



Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión ^a	50	4	0
Trastornos cardíacos			
Fibrilación atrial	7	1	0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico ^b	17	4	0
Pirexia	25	1	0

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Infecciones e infestaciones			
Influenza	5	3	0
Neumonía ^b	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores ^b	50	4	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	26	1	0
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ^b	43	1	0
Disnea ^b	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

^a Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones a la Infusión a continuación

^b Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis de laboratorio hematológico fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis de laboratorio hematológicos emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona.

Monoterapia:

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de $\geq 10\%$ se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia.

Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.



Las frecuencias son definidas como muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 18: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infeción de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy Común	21	0
	Diarrea		15	0
	Estreñimiento		14	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

* Sin Grado 4

** Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

*** Las reacciones relacionadas con la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas $\geq 5\%$), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

Reacciones relacionadas con la infusión:

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de DARZALEX, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX la incidencia de RRI fue 11%

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellas reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas con la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

Infecciones:

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%, DRd: 27%, Rd: 23%, DPd: 28%.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 1%, Vd: 2%, DRd: 2%, Rd: 1%, DPd: 2%.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas:

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab: pancreatitis (1%). La pancreatitis incluye los siguientes términos reportados: pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva e incremento de lipasa.

Otras poblaciones especiales:

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección



Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

Reacciones adversas identificadas de otros estudios clínicos:

Sepsis:

Datos post-comercialización:

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con DARZALEX se incluyeron en la Tabla 19. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común $\geq 1/10$

Común $\geq 1/100$ a $<1/10$

Poco común $\geq 1/1000$ a $<1/100$

Raro $\geq 1/10000$ a $<1/1000$

Muy raro $<1/10000$,

incluyendo reportes aislados

Desconocido La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 19, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneas.

Tabla 19: Reacciones adversas postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacciones anafilácticas	Raro
Infecciones e infestaciones Reactivación del virus de la hepatitis B	Raro

3.5.4 OCREVUS® CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 300 mg/10mL

Expediente : 20115374
 Radicado : 20201153154
 Fecha : 31/08/2020
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
 Cada mL contiene 30mg de Ocrelizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) para suprimir las recaídas y la progresión de la enfermedad (actividad de la enfermedad clínica y subclínica).

Ocrevus está indicado para el tratamiento de pacientes con esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el deterioro de la velocidad de marcha.

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Precauciones y advertencias:

Incremento de la malignidad en neoplasias activas conocidas

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

Ocrevus se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia (v. 2.6 reacciones adversas). Se debe observar a los pacientes tratados con Ocrevus durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI [3, 4, 5]. Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de Ocrevus puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de Ocrevus. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

Reacciones de hipersensibilidad

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con Ocrevus en los ensayos clínicos comparativos [6].

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión



inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

Infecciones

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de Ocrevus hasta que se haya resuelto la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con Ocrevus. Se han observado casos de infección por el virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-cd20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP -que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes-, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas.

Se suspenderá la administración de Ocrevus si se sospecha una LEMP; de confirmarse, se retirará definitivamente el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

No se notificaron casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con esclerosis múltiple tratados con Ocrevus. En pacientes tratados con anticuerpos anti-cd20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con Ocrevus se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con Ocrevus a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBSAG] y de los anticuerpos anti-HB).

Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBSAG [HBSAG-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBCAB+]); los portadores del CHB [HBSAG+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con Ocrevus.

Cuando se instaure el tratamiento con Ocrevus después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar Ocrevus, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan. Se debe actuar con cautela al prescribir Ocrevus, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de Ocrevus en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos o atenuados después del tratamiento con Ocrevus; no se recomienda administrar vacunas de



microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B.

Después del tratamiento con Ocrevus durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

No se dispone de datos sobre el efecto de la vacunación en pacientes que reciben Ocrevus. Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de considerarlos para el tratamiento con Ocrevus. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con abuso y dependencia del fármaco

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y Advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto CDS 7.0 Febrero 2020 allegado mediante Rad. 20201153154
- Información para prescribir CDS 7.0 Febrero 2020 allegado mediante Rad. 20201153154

Nueva dosificación / grupo etario:

Información general

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión

Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona i.v. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de OCREVUS, y con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de OCREVUS para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de OCREVUS.

Administración de OCREVUS

OCREVUS se administra en infusión i.v. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al apoyo médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves. Las infusiones de OCREVUS no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión i.v. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse.

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión.

Dosis inicial

OCREVUS se administra mediante infusión i.v. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones i.v. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg.

Dosis posteriores

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las dosis posteriores de OCREVUS se administran en una infusión i.v. única de 600 mg cada 6 meses (v. tabla 1).

Si los pacientes no presentan una RRI grave con una infusión anterior de OCREVUS, las dosis posteriores pueden administrarse mediante una infusión más breve (2 horas) (v. tabla 1, opción 2).

Entre cada dosis de OCREVUS y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses.

Tabla 1 Dosis y esquema posológico de OCREVUS

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h. Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h. Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores** (600 mg) infusión única una vez cada 6 meses	Opción 1 Infusión de aproximadamente 3,5 horas de duración	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h. Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h. Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.
	Opción 2 Infusión de aproximadamente 2 horas de duración	600 mg en 500 ml	

* Las soluciones de OCREVUS para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

** La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

Dosis diferidas u omitidas

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se omite una infusión prevista de OCREVUS, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de OCREVUS debe mantenerse entre las dosis.

Ajustes de la infusión durante el tratamiento

No se recomienda reducir la dosis de OCREVUS.

En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes. En el apartado Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta más información sobre las RRI.

Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales

Se suspenderá de inmediato la administración de OCREVUS si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de apoyo pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente OCREVUS.

Reacciones graves relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción.

Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

En el apartado Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta una descripción completa de los síntomas asociados a las RRI.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática



No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Incremento de la malignidad en neoplasias activas conocidas.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI)

OCREVUS se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.

Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia y anafilaxia. Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI.

Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de OCREVUS puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de OCREVUS. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

Reacciones de hipersensibilidad

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con OCREVUS en los ensayos clínicos comparativos.

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

Infecciones

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de OCREVUS hasta que se haya resuelto la infección.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP)

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con OCREVUS. Se han observado casos de infección por el virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Los médicos deben vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP —que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Si se sospecha una LEMP, se debe suspender la administración de OCREVUS. Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas. Si se confirma la LEMP, se retirará definitivamente el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con OCREVUS a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con OCREVUS

Cuando se instaure el tratamiento con OCREVUS después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar OCREVUS, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan. Se debe actuar con cautela al prescribir OCREVUS, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de OCREVUS en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

Vacunaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con microorganismos vivos o atenuados después del tratamiento con OCREVUS; no se recomienda administrar



vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B.

Después del tratamiento con OCREVUS durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales. En un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, los pacientes con EMR tratados con OCREVUS mostraron una capacidad de producir respuestas humorales, aunque reducidas, frente a las vacunas de toxoide tetánico, polisacárido neumocócico 23- valente, neoantígeno de hemocianina de lapa californiana (*Megathura crenulata*) y gripe estacional. Por lo que respecta a las vacunas de la gripe estacional, se recomienda mantener la vacunación de los pacientes en tratamiento con OCREVUS.

Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con OCREVUS.

Exposición intrauterina al ocrelizumab y vacunación de neonatos y lactantes con el empleo de vacunas con microorganismos vivos o atenuados.

Dada la posible depleción de linfocitos B en los neonatos y los lactantes de madres que han estado expuestas a OCREVUS durante el embarazo, se recomienda retrasar la administración de las vacunas con microorganismos vivos o atenuados hasta que se hayan recuperado las cifras de linfocitos B; en consecuencia, se recomienda determinar el recuento de linfocitos B positivos para CD19, en los neonatos y los lactantes, antes de la vacunación.

Se recomienda seguir el programa de vacunación local para todas las vacunas distintas de las de microorganismos vivos o atenuados y considerar la posible conveniencia de determinar los títulos de la respuesta inducida por la vacuna con objeto de verificar si el paciente es capaz de producir una respuesta inmunitaria protectora, ya que es posible que la eficacia de la vacunación disminuya.

Abuso y dependencia del fármaco

No se han realizado estudios sobre el abuso y la dependencia del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

OCREVUS no influye o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Sin texto (v. 3.3.3 Trastornos de la fecundidad).

Anticoncepción

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos mientras reciben OCREVUS y durante 6 meses después de la última infusión de OCREVUS.

Embarazo



OCREVUS es un anticuerpo monoclonal humanizado, del subtipo de la inmunoglobulina G1, y es sabido que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria.

Se evitará usar OCREVUS durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

Aunque no hay datos adecuados y bien controlados de estudios en embarazadas, se han notificado casos de depleción transitoria de los linfocitos B y linfocitopenia en lactantes cuyas madres estuvieron expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo.

Debe considerarse la posible conveniencia de posponer la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o atenuados en los neonatos y lactantes tras la exposición materna a OCREVUS durante el embarazo. No se han estudiado en ensayos clínicos las cifras de linfocitos B en neonatos y lactantes tras la exposición materna a OCREVUS durante el embarazo y no se conoce la posible duración de la depleción de los linfocitos B en los neonatos y lactantes.

Parto

No se ha establecido que el uso de OCREVUS durante el parto sea seguro.

Lactancia

Se ignora si el ocrelizumab se excreta en la leche materna humana, o si tiene algún efecto en el lactante o en la producción de leche. En estudios en animales se ha demostrado que el ocrelizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna, y puesto que no se conoce el potencial de absorción del ocrelizumab que pueda provocar una depleción de los linfocitos B en el lactante, se aconsejará a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con OCREVUS.

Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por excreción renal), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por metabolismo hepático), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Reacciones Adversas:

Ensayos clínicos



La seguridad de OCREVUS se ha evaluado en 1311 pacientes en estudios clínicos de la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (esclerosis múltiple recidivante [EMR]) y 486 pacientes en un estudio comparativo con placebo (esclerosis múltiple progresiva primaria [EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de OCREVUS en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias.

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de dos estudios comparativos con tratamiento activo idénticos (WA21092 y WA21093) que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron OCREVUS en dosis de 600 mg ($n = 825$), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN) β -1a en dosis de 44 μ g ($n = 826$) por vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de OCREVUS).

Esclerosis múltiple progresiva primaria

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes OCREVUS en dosis de 600 mg ($n = 486$) o placebo ($n = 239$) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio).

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a OCREVUS (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia $\geq 2\%$ y superior que la registrada con el fármaco de comparación 1



Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 agrupados		EMPP WA25046 ²		Categoría de frecuencia (OCREVUS)
	OCREVUS n = 825	Interferón β-1a n = 826	OCREVUS n = 486	Placebo n = 239	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la infusión ³	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)	Frecuente
Gripe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)	Muy frecuente
Gastroenteritis	25 (3,0 %)	19 (2,3 %)	22 (4,5 %)	12 (5,0 %)	Frecuente
Herpes bucal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

¹ Interferón β-1a, 44 µg s.c. o placebo.

² Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (OCREVUS:placebo).

³ Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

Descripción de algunas reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaringeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales.

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con OCREVUS en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón β-1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que presentaron RRI con



la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas.

Infusión alternativa más breve de las dosis posteriores

En un estudio (Subestudio de una infusión más breve del estudio MA30143) diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de infusiones más breves (2 horas) de OCREVUS en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR), la incidencia, la intensidad y los tipos de síntomas de las RRI concordaron con los de infusiones administradas durante 3,5 horas.

Infección

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con OCREVUS (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón β -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo).

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con OCREVUS.

Infecciones respiratorias

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con OCREVUS que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis (v. tabla 2).

Herpes

En ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las infecciones herpéticas se notificaron más frecuentemente en los pacientes tratados con OCREVUS que en los tratados con interferón β -1a: herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simple (0,7 % frente al 0,1 %) y herpes bucal (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %), infección por el virus del herpes (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y los pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. No se notificó ningún caso de herpes diseminado. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), se observó una mayor proporción de pacientes con herpes bucal (2,7 % frente al 0,8 %) en el grupo de tratamiento con OCREVUS.

Infecciones graves registradas en ensayos clínicos en pacientes con afecciones autoinmunitarias distintas de la esclerosis múltiple

El uso de OCREVUS en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), donde se observó un desequilibrio en cuanto a las infecciones graves (neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por el virus de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis, entre otras) en el grupo tratado con OCREVUS más un inmunosupresor. En raras ocasiones, algunas de estas infecciones fueron mortales. Se notificaron infecciones graves con mayor frecuencia en el grupo que recibió el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 1000 mg que en el grupo tratado con el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 400 mg o que en el grupo que recibió el inmunosupresor y placebo.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los factores de riesgo de padecer infecciones graves en estos estudios fueron otras afecciones concomitantes, el uso prolongado de inmunosupresores o esteroides y el hecho de ser un paciente procedente de Asia.

Alteraciones analíticas

Inmunoglobulinas

El tratamiento con OCREVUS redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves.

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con OCREVUS fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente.

En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con OCREVUS fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente.

Los datos agrupados de los estudios clínicos fundamentales de OCREVUS (EMR y EMPP) y sus prolongaciones sin enmascaramiento (hasta aproximadamente 7 años de exposición) han mostrado una asociación aparente entre la disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas y las infecciones graves, que fue más clara en el caso de la IgG (0,5% de los pacientes tuvieron una infección grave durante un período en que las concentraciones de IgG estaban por debajo del LIN). El tipo, la gravedad, la latencia, la duración y el desenlace de las infecciones graves observadas durante los episodios en que la concentración de inmunoglobulinas estaba por debajo del LIN estaba en consonancia con las infecciones graves globales observadas en pacientes tratados con OCREVUS.

Neutrófilos

En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con OCREVUS, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón β -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con OCREVUS (12,9 %) que con el placebo (10,0 %).

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con OCREVUS) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2.

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de OCREVUS tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección.

Experiencia poscomercialización

No procede.

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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y Advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto CDS 7.0 Febrero 2020 allegado mediante Rad. 20201153154**
- **Información para prescribir CDS 7.0 Febrero 2020 allegado mediante Rad. 20201153154**

Nueva dosificación / grupo etario:

Información general:

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión:

Se debe premedicar a los pacientes con 100 mg de metilprednisolona I.V. (o su equivalente) aproximadamente 30 minutos antes de cada infusión de OCREVUS, y con un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de OCREVUS para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (RRI).

También puede considerarse la adición de un antipirético (por ejemplo: paracetamol) aproximadamente 30-60 minutos antes de cada infusión de OCREVUS.

Administración de OCREVUS:

OCREVUS se administra en infusión I.V. a través de una vía exclusiva, bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado con acceso al apoyo médico apropiado para tratar reacciones graves, como las RRI graves. Las infusiones de OCREVUS no deben administrarse en inyección I.V. lenta o rápida. Se utilizará solución de cloruro de sodio al 0,9 % como vehículo de la infusión. Cuando una infusión I.V. no pueda completarse el mismo día, el líquido restante en la bolsa de infusión debe desecharse.

Se debe observar al paciente durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión.

Dosis inicial:

OCREVUS se administra mediante infusión I.V. en dosis de 600 mg cada 6 meses.

La dosis inicial de 600 mg se administra en 2 infusiones I.V. separadas: primero una infusión de 300 mg, seguida, 2 semanas después, por la segunda infusión de 300 mg.

Dosis posteriores:

Las dosis posteriores de OCREVUS se administran en una infusión I.V. única de 600 mg cada 6 meses (v. tabla 1).

Si los pacientes no presentan una RRI grave con una infusión anterior de OCREVUS, las dosis posteriores pueden administrarse mediante una infusión más breve (2 horas) (v. tabla 1, opción 2).

Entre cada dosis de OCREVUS y la siguiente se debe mantener un intervalo mínimo de 5 meses.



Tabla 1 Dosis y esquema posológico de OCREVUS

		Cantidad de OCREVUS que debe administrarse*	Instrucciones para la infusión
Dosis inicial (600 mg) dividida en 2 infusiones	Infusión 1	300 mg en 250 ml	<ul style="list-style-type: none"> Se inicia la infusión a una velocidad de 30 ml/h. Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 30 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 180 ml/h. Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 2,5 h.
	Infusión 2 (2 semanas después)	300 mg en 250 ml	
Dosis posteriores** (600 mg) infusión única una vez cada 6 meses	Opción 1 Infusión de aproximadamente 3,5 horas de duración	600 mg en 500 ml	<ul style="list-style-type: none"> Se inicia la infusión a una velocidad de 40 ml/h. Luego puede aumentarse la velocidad a razón de 40 ml/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 200 ml/h. Cada infusión debe tener una duración de aproximadamente 3,5 h.
	Opción 2 Infusión de aproximadamente 2 horas de duración	600 mg en 500 ml	

* Las soluciones de OCREVUS para infusión i.v. se preparan mediante dilución del producto farmacéutico en una bolsa de infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9 %, hasta alcanzar una concentración final del fármaco de aproximadamente 1,2 mg/ml.

** La primera infusión única debe administrarse 6 meses después de la infusión 1 de la dosis inicial.

Dosis diferidas u omitidas:

Si se omite una infusión prevista de OCREVUS, se administrará cuanto antes, sin esperar hasta la siguiente dosis prevista. El intervalo de tratamiento de OCREVUS debe mantenerse entre las dosis.

Ajustes de la infusión durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de OCREVUS.



En caso de RRI durante cualquier infusión, véanse los ajustes siguientes. En el apartado Advertencias y precauciones generales - Reacciones relacionadas con la infusión, se presenta más información sobre las RRI.

Reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales:

Se suspenderá de inmediato la administración de OCREVUS si durante una infusión aparecen signos de una RRI potencialmente mortal o incapacitante, como una reacción de hipersensibilidad aguda o un síndrome de dificultad respiratoria aguda. El paciente debe recibir el tratamiento de apoyo pertinente. En estos pacientes se retirará permanentemente OCREVUS.

Reacciones graves relacionadas con la infusión:

Si el paciente sufre una reacción grave relacionada con la infusión o un complejo de sofocos, fiebre y dolor de garganta, se interrumpirá de inmediato la infusión y se administrará tratamiento sintomático. La infusión se reanudará únicamente cuando se hayan resuelto todos los síntomas. Al reanudar la infusión, la velocidad inicial debe ser la mitad de la velocidad de infusión que se estaba utilizando cuando comenzó la reacción.

Reacciones relacionadas con la infusión de leves a moderadas:

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión de leve a moderada (por ejemplo, cefalea), la velocidad de infusión debe reducirse a la mitad de la velocidad que se estaba utilizando al comenzar el evento. Esta velocidad reducida debe mantenerse durante 30 minutos como mínimo. Si se tolera, la velocidad de infusión puede aumentarse después conforme a la pauta de infusión inicial del paciente.

En el apartado advertencias y precauciones generales - reacciones relacionadas con la infusión, se presenta una descripción completa de los síntomas asociados a las RRI.

Pautas posológicas especiales:

Uso en pediatría: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. No se espera que sea necesario modificar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Incremento de la malignidad en neoplasias activas conocidas.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI):

OCREVUS se asocia a RRI, que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos.



Los síntomas de una RRI pueden presentarse en cualquier infusión, pero se han registrado más frecuentemente durante la primera. Las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión. Estas reacciones pueden manifestarse por prurito, exantema, urticaria, eritema, irritación de garganta, dolor bucofaríngeo, disnea, edema faríngeo o laríngeo, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, náuseas y taquicardia y anafilaxia. Se debe observar a los pacientes tratados con OCREVUS durante al menos 1 hora después de finalizar la infusión para detectar cualquier signo o síntoma de una RRI.

Los médicos deben advertir a los pacientes de que las RRI pueden producirse en un plazo de 24 horas desde la infusión.

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (reacciones alérgicas agudas al fármaco). Las RRI pueden ser clínicamente indistinguibles de las reacciones de hipersensibilidad agudas (mediadas por IgE) de tipo 1.

Para obtener información sobre la premedicación para reducir la frecuencia y la gravedad de las RRI.

Manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:

En lo que respecta a los pacientes que sufran síntomas de RRI potencialmente mortales, graves o de leves a moderadas.

Si el paciente sufre síntomas pulmonares graves (por ejemplo: broncoespasmo, crisis asmática), se interrumpirá la infusión inmediata y permanentemente. Después de administrar tratamiento sintomático, se debe vigilar al paciente hasta que se hayan resuelto los síntomas pulmonares, ya que se puede producir un empeoramiento después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos.

Durante las infusiones de OCREVUS puede producirse hipotensión arterial como síntoma de una reacción relacionada con la infusión. En consecuencia, se planteará la suspensión de la medicación antihipertensora en las 12 horas anteriores a la infusión y durante cada infusión de OCREVUS. No se ha estudiado a pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (clases III y IV de la escala de la New York Heart Association).

Reacciones de hipersensibilidad:

No se han notificado reacciones de hipersensibilidad con OCREVUS en los ensayos clínicos comparativos.

Desde el punto de vista de los síntomas, puede ser difícil distinguir las reacciones de hipersensibilidad de las RRI. Durante cualquier infusión puede producirse una reacción de hipersensibilidad, aunque generalmente no se presentan en la primera. En infusiones posteriores, si aparecen síntomas más graves que los anteriores o surgen nuevos síntomas graves, se debe considerar cuanto antes una posible reacción de hipersensibilidad. Si se sospecha una reacción de hipersensibilidad durante una infusión, se detendrá la infusión inmediata y permanentemente. Los pacientes con hipersensibilidad conocida al ocrelizumab mediada por IgE no deben ser tratados.

Infecciones:

En pacientes con una infección activa se debe retrasar la administración de OCREVUS hasta que se haya resuelto la infección.



Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP):

No se han identificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) en ensayos clínicos con OCREVUS. Se han observado casos de infección por el virus de John Cunningham (virus JC), que dio lugar a una LEMP en pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 y otras terapias de la esclerosis múltiple y se asoció a factores de riesgo (por ejemplo: población de pacientes, politerapia con inmunosupresores). Sin embargo, no puede descartarse el riesgo de LEMP. Los médicos deben vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas iniciales de LEMP —que pueden incluir cualquier signo o síntoma neurológico de nueva aparición, o el empeoramiento de los ya existentes—, dado que pueden ser similares a los de una recaída de la esclerosis múltiple.

Si se sospecha una LEMP, se debe suspender la administración de OCREVUS. Se considerará la evaluación de la LEMP, que incluye la resonancia magnética nuclear (RMN), preferiblemente con contraste (en comparación con la RMN previa al tratamiento), la realización de análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar la presencia de ADN del virus JC y evaluaciones neurológicas repetidas. Si se confirma la LEMP, se retirará definitivamente el tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B:

En pacientes tratados con anticuerpos anti-CD20 se han notificado casos de reactivación del VHB, que en ocasiones provocó una hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS se deben realizar pruebas de detección del VHB a todos los pacientes, según las pautas locales. No se debe tratar con OCREVUS a los pacientes con infección activa por el VHB (es decir, una infección activa confirmada por los resultados positivos en las pruebas de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] y de los anticuerpos anti-HB. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas (es decir, negativos para el HBsAg [HBsAg-] y positivos para el anticuerpo contra el antígeno nuclear del VHB [HBcAb+]); los portadores del VHB [HBsAg+] deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento, y se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Tratamiento con inmunodepresores antes, durante y después del tratamiento con OCREVUS:

Cuando se instaure el tratamiento con OCREVUS después de una terapia inmunosupresora o se instaure dicha terapia después de administrar OCREVUS, hay que considerar la posibilidad de que los efectos farmacodinámicos se superpongan. Se debe actuar con cautela al prescribir OCREVUS, teniendo en cuenta la farmacodinámica de otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple. No se ha estudiado el uso de OCREVUS en combinación con otros fármacos modificadores de la esclerosis múltiple.

Vacunaciones:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con microorganismos vivos o atenuados después del tratamiento con OCREVUS; no se recomienda administrar vacunas de microorganismos vivos o atenuados durante el tratamiento ni hasta constatar la repleción de los linfocitos B.

Después del tratamiento con OCREVUS durante 2 años, las proporciones de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, el virus de la parotiditis, de la rubéola y la varicela fueron generalmente similares a las proporciones iniciales. En un estudio aleatorizado, sin enmascaramiento, los



pacientes con EMR tratados con OCREVUS mostraron una capacidad de producir respuestas humorales, aunque reducidas, frente a las vacunas de toxoide tetánico, polisacárido neumocócico 23-valente, neoantígeno de hemocianina de lapa californiana (*Megathura crenulata*) y gripe estacional. Por lo que respecta a las vacunas de la gripe estacional, se recomienda mantener la vacunación de los pacientes en tratamiento con OCREVUS.

Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con OCREVUS. En el caso de los pacientes que necesiten alguna vacunación, es preciso que hayan acabado las vacunaciones al menos 6 semanas antes de comenzar el tratamiento con OCREVUS.

Exposición intrauterina al ocrelizumab y vacunación de neonatos y lactantes con el empleo de vacunas con microorganismos vivos o atenuados.

Dada la posible depleción de linfocitos B en los neonatos y los lactantes de madres que han estado expuestas a OCREVUS durante el embarazo, se recomienda retrasar la administración de las vacunas con microorganismos vivos o atenuados hasta que se hayan recuperado las cifras de linfocitos B; en consecuencia, se recomienda determinar el recuento de linfocitos B positivos para CD19, en los neonatos y los lactantes, antes de la vacunación.

Se recomienda seguir el programa de vacunación local para todas las vacunas distintas de las de microorganismos vivos o atenuados y considerar la posible conveniencia de determinar los títulos de la respuesta inducida por la vacuna con objeto de verificar si el paciente es capaz de producir una respuesta inmunitaria protectora, ya que es posible que la eficacia de la vacunación disminuya.

Abuso y dependencia del fármaco: No se han realizado estudios sobre el abuso y la dependencia del fármaco.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: OCREVUS no influye o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Uso en poblaciones especiales:

Mujeres y hombres con capacidad de procrear:

Fecundidad:

Sin texto (v. 3.3.3 Trastornos de la fecundidad).

Anticoncepción:

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos mientras reciben OCREVUS y durante 6 meses después de la última infusión de OCREVUS.

Embarazo:

OCREVUS es un anticuerpo monoclonal humanizado, del subtipo de la inmunoglobulina G1, y es sabido que las inmunoglobulinas atraviesan la barrera placentaria.

Se evitará usar OCREVUS durante el embarazo, a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

Aunque no hay datos adecuados y bien controlados de estudios en embarazadas, se han notificado casos de depleción transitoria de los linfocitos B y linfocitopenia en



lactantes cuyas madres estuvieron expuestas a otros anticuerpos anti-CD20 durante el embarazo.

Debe considerarse la posible conveniencia de posponer la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o atenuados en los neonatos y lactantes tras la exposición materna a OCREVUS durante el embarazo. No se han estudiado en ensayos clínicos las cifras de linfocitos B en neonatos y lactantes tras la exposición materna a OCREVUS durante el embarazo y no se conoce la posible duración de la depleción de los linfocitos B en los neonatos y lactantes.

Parto:

No se ha establecido que el uso de OCREVUS durante el parto sea seguro.

Lactancia:

Se ignora si el ocrelizumab se excreta en la leche materna humana, o si tiene algún efecto en el lactante o en la producción de leche. En estudios en animales se ha demostrado que el ocrelizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna, y puesto que no se conoce el potencial de absorción del ocrelizumab que pueda provocar una depleción de los linfocitos B en el lactante, se aconsejará a las mujeres que no amamenten a sus hijos durante el tratamiento con OCREVUS.

Uso en pediatría: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes ≥65 años.

Insuficiencia renal:

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia renal. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia renal leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por excreción renal), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

No se han estudiado formalmente la seguridad ni la eficacia de OCREVUS en pacientes con insuficiencia hepática. En los ensayos clínicos se incluyó a pacientes con insuficiencia hepática leve. El ocrelizumab es un anticuerpo monoclonal y se depura mediante catabolismo (más que por metabolismo hepático), por lo que no se espera que sea necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas Reacciones Adversas:

Ensayos clínicos:

La seguridad de OCREVUS se ha evaluado en 1311 pacientes en estudios clínicos de la esclerosis múltiple: 825 pacientes en ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (esclerosis múltiple recidivante [EMR]) y 486 pacientes en un estudio comparativo con placebo (esclerosis múltiple progresiva primaria [EMPP]). La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de OCREVUS en ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron las RRI y las infecciones respiratorias.

Formas recidivantes de la esclerosis múltiple:



Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de dos estudios comparativos con tratamiento activo idénticos (WA21092 y WA21093) que se realizaron para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS en adultos con EMR. En ambos estudios, los pacientes recibieron OCREVUS en dosis de 600 mg ($n = 825$), cada 6 meses (la primera dosis se administró en 2 infusiones i.v. de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, y todas las dosis posteriores en una infusión única de 600 mg), o interferón (IFN) β -1a en dosis de 44 μ g ($n = 826$) por vía subcutánea (s.c.) 3 veces por semana. El periodo comparativo del estudio duró 96 semanas (4 dosis de OCREVUS).

Esclerosis múltiple progresiva primaria:

Las reacciones adversas descritas en este apartado se identificaron basándose en datos de un estudio comparativo con placebo (WA25046) que se realizó para evaluar la eficacia y la seguridad de OCREVUS en adultos con EMPP. Se administró a los pacientes OCREVUS en dosis de 600 mg ($n = 486$) o placebo ($n = 239$) cada 6 meses (la dosis se administró en 2 infusiones de 300 mg, con 2 semanas de diferencia, durante todo el estudio).

Se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas asociadas a OCREVUS (en pacientes con EMR o EMPP) con una incidencia $\geq 2\%$ y superior que la registrada con el fármaco de comparación 1



Reacción adversa (MedDRA)	EMR WA21092 y WA21093 agrupados		EMPP WA25046 ²		Categoría de frecuencia (OCREVUS)
	OCREVUS n = 825	Interferón β-1a n = 826	OCREVUS n = 486	Placebo n = 239	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos					
Reacciones relacionadas con la infusión ³	283 (34,3 %)	82 (9,9 %)	195 (40,1 %)	61 (25,5 %)	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección respiratoria de vías altas	125 (15,2 %)	88 (10,7 %)	59 (12,1 %)	14 (5,9 %)	Muy frecuente
Rinofaringitis	123 (14,9 %)	84 (10,2 %)	117 (24,1 %)	67 (28,0 %)	Muy frecuente
Sinusitis	46 (5,6 %)	45 (5,4 %)	19 (3,9 %)	7 (2,9 %)	Frecuente
Bronquitis	42 (5,1 %)	29 (3,5 %)	31 (6,4 %)	15 (6,3 %)	Frecuente
Gripe	38 (4,6 %)	39 (4,7 %)	57 (11,7 %)	20 (8,4 %)	Muy frecuente
Gastroenteritis	25 (3,0 %)	19 (2,3 %)	22 (4,5 %)	12 (5,0 %)	Frecuente
Herpes bucal	25 (3,0 %)	18 (2,2 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección respiratoria	19 (2,3 %)	17 (2,1 %)	13 (2,7 %)	2 (0,8 %)	Frecuente
Infección vírica	18 (2,2 %)	23 (2,8 %)	15 (3,1 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Herpes zóster	17 (2,1 %)	8 (1,0 %)	8 (1,6 %)	4 (1,7 %)	Frecuente
Conjuntivitis	9 (1,1 %)	5 (0,6 %)	10 (2,1 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Celulitis	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	11 (2,3 %)	1 (0,4 %)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	25 (3,0 %)	12 (1,5 %)	34 (7,0 %)	8 (3,3 %)	Frecuente
Catarro	0	0	10 (2,1 %)	2 (0,8 %)	Frecuente

¹ Interferón β-1a, 44 µg s.c. o placebo.

² Los pacientes con EMPP fueron aleatorizados en una proporción 2:1 (OCREVUS:placebo).

³ Los síntomas notificados como RRI en un plazo de 24 horas desde la infusión se describen a continuación como «reacciones relacionadas con la infusión».

Descripción de algunas reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos:

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los ensayos en pacientes con EMR y EMPP, los síntomas asociados a las RRI fueron, entre otros, los siguientes: prurito, exantema, urticaria, eritema, sofocos, hipotensión, pirexia, fatiga, cefalea, mareos, irritación de garganta, dolor bucofaringeo, disnea, edema faringeo o laríngeo, náuseas y taquicardia. En los ensayos clínicos comparativos no se produjeron RRI mortales.

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las RRI fueron el evento adverso más frecuente en los pacientes tratados con OCREVUS en dosis de 600 mg, con una incidencia global del 34,3 %, en comparación con una incidencia del 9,9 % en el grupo de tratamiento con el interferón β-1a (infusión de placebo). La incidencia más elevada de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,5 %) y disminuyó con el transcurso del tiempo, hasta <10 % con la dosis 4. La mayoría de las RRI en ambos grupos de tratamiento fueron de leves a moderadas.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la mayor incidencia de RRI se registró en la infusión 1 de la dosis 1 (27,4 %) y disminuyó en las dosis posteriores, hasta <10 % con la dosis 4. En cada grupo, la proporción de pacientes que



presentaron RRI con la primera infusión de cada dosis fue mayor que con la segunda infusión de dicha dosis. La mayoría de las RRI fueron de leves a moderadas.

Infusión alternativa más breve de las dosis posteriores:

En un estudio (Subestudio de una infusión más breve del estudio MA30143) diseñado para caracterizar el perfil de seguridad de infusiones más breves (2 horas) de OCREVUS en pacientes con esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR), la incidencia, la intensidad y los tipos de síntomas de las RRI concordaron con los de infusiones administradas durante 3,5 horas.

Infección:

No se observó un aumento de las infecciones graves asociado al tratamiento con OCREVUS (en los pacientes con EMR, la tasa de infecciones graves fue inferior que con el interferón β -1a, y en los pacientes con EMPP la tasa fue similar a la del placebo).

En los ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR) y comparativos con placebo (EMPP), las infecciones respiratorias y las infecciones herpéticas (ambas predominantemente de leves a moderadas) se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento con OCREVUS.

Infecciones respiratorias:

La proporción de infecciones respiratorias fue mayor en los pacientes tratados con OCREVUS que en los que recibieron interferón y placebo. Las infecciones fueron predominantemente de leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones respiratorias de vías altas (incluida la rinofaringitis) y bronquitis (v. tabla 2).

Herpes:

En ensayos clínicos comparativos con tratamiento activo (EMR), las infecciones herpéticas se notificaron más frecuentemente en los pacientes tratados con OCREVUS que en los tratados con interferón β -1a: herpes zóster (2,1 % frente al 1,0 %), herpes simple (0,7 % frente al 0,1 %) y herpes bucal (3,0 % frente al 2,2 %), herpes genital (0,1 % frente al 0 %), infección por el virus del herpes (0,1 % frente al 0 %). Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas en cuanto a la intensidad, y los pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. No se notificó ningún caso de herpes diseminado.

En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), se observó una mayor proporción de pacientes con herpes bucal (2,7 % frente al 0,8 %) en el grupo de tratamiento con OCREVUS.

Infecciones graves registradas en ensayos clínicos en pacientes con afecciones autoinmunitarias distintas de la esclerosis múltiple

El uso de OCREVUS en combinación con medicamentos inmunosupresores administrados concomitantemente (por ejemplo: tratamiento prolongado con esteroides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad [FAME] tanto biológicos como no biológicos, micofenolato mofetilo, ciclofosfamida, azatioprina) se ha estudiado en otras afecciones autoinmunitarias.

La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide (AR), donde se observó un desequilibrio en cuanto a las infecciones graves (neumonía atípica y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por el virus de la varicela, tuberculosis e histoplasmosis, entre otras) en el grupo tratado con OCREVUS más un inmunosupresor. En raras ocasiones, algunas



de estas infecciones fueron mortales. Se notificaron infecciones graves con mayor frecuencia en el grupo que recibió el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 1000 mg que en el grupo tratado con el inmunosupresor y ocrelizumab en dosis de 400 mg o que en el grupo que recibió el inmunosupresor y placebo.

Los factores de riesgo de padecer infecciones graves en estos estudios fueron otras afecciones concomitantes, el uso prolongado de inmunosupresores o esteroides y el hecho de ser un paciente procedente de Asia.

Alteraciones analíticas:

Inmunoglobulinas:

El tratamiento con OCREVUS redujo las inmunoglobulinas totales durante el periodo comparativo de los estudios; dicha disminución se debió principalmente a la reducción de las IgM, sin que hubiera una asociación aparente con las infecciones graves.

En los estudios comparativos con tratamiento activo (EMR), la proporción de pacientes que al inicio del estudio tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) en el grupo de tratamiento con OCREVUS fue del 0,5 %, 1,5 % y 0,1 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 96 fue del 1,5 %, 2,4 % y 16,5 % respectivamente.

En el estudio comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que, al inicio del estudio, tenían cifras de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en el grupo de tratamiento con OCREVUS fue del 0,0 %, 0,2 % y 0,2 % respectivamente. Después del tratamiento, la proporción de pacientes tratados con OCREVUS con valores de IgG, IgA e IgM por debajo del LIN en la semana 120 fue del 1,1 %, 0,5 % y 15,5 % respectivamente.

Los datos agrupados de los estudios clínicos fundamentales de OCREVUS (EMR y EMPP) y sus prolongaciones sin enmascaramiento (hasta aproximadamente 7 años de exposición) han mostrado una asociación aparente entre la disminución de las concentraciones de inmunoglobulinas y las infecciones graves, que fue más clara en el caso de la IgG (0,5% de los pacientes tuvieron una infección grave durante un período en que las concentraciones de IgG estaban por debajo del LIN). El tipo, la gravedad, la latencia, la duración y el desenlace de las infecciones graves observadas durante los episodios en que la concentración de inmunoglobulinas estaba por debajo del LIN estaba en consonancia con las infecciones graves globales observadas en pacientes tratados con OCREVUS.

Neutrófilos:

En el periodo de tratamiento comparativo con tratamiento activo (EMR), se observó una cifra baja de neutrófilos en el 14,7 % de los pacientes tratados con OCREVUS, en comparación con el 40,9 % de los pacientes tratados con interferón β -1a. En el ensayo clínico comparativo con placebo (EMPP), la proporción de pacientes que presentaban una cifra de neutrófilos baja fue ligeramente mayor con OCREVUS (12,9 %) que con el placebo (10,0 %).

La mayoría de los casos de disminución de los neutrófilos fueron pasajeros (sólo se observó en una ocasión en un paciente dado tratado con OCREVUS) y, en cuanto a la intensidad, fueron de grado 1 o 2.

En general, cerca del 1 % de los pacientes del grupo de OCREVUS tenían una neutropenia de grado 3 o 4, que no se asoció temporalmente con ninguna infección.

Experiencia poscomercialización: No procede.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.5.5. VARILRIX VACUNA

Expediente : 19989870
Radicado : 20201157381
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis contiene no menos de 2000 unidades formadoras de placas (UFP) del virus atenuado de varicela zoster.

Forma farmacéutica: Polvo y solvente para solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Inmunización activa contra la varicela en sujetos sanos a partir de 9 meses de edad. También está indicada para la inmunización activa contra la varicela de pacientes de alto riesgo de varicela grave.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Al igual que con otras vacunas, la administración de Varilrix™ debe posponerse en sujetos con enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, en los sujetos sanos la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Varilrix™ está contraindicado en sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular severa, como:

- o Sujetos con estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida que tengan un recuento total de linfocitos menor que 1,200 por mm³;
- o Sujetos que presenten alguna otra evidencia de deficiencia de inmunocompetencia celular, (por ejemplo, sujetos con leucemias, linfomas, discrasias sanguíneas, infección por VIH clínicamente manifiesta);
- o Sujetos que estén recibiendo terapia inmunosupresora incluyendo corticosteroides a altas dosis.

Varilrix™ está contraindicado en las personas con hipersensibilidad conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna. Un antecedente de dermatitis de contacto a la neomicina no es una contraindicación.

Varilrix™ está contraindicada en las personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de la vacuna contra la varicela.

Varilrix™ está contraindicado para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación

Vía de administración: (Del Registro)

Subcutánea

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 vía de administración
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto GDS15/ IPI17 de 30 de julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201157381
- Información para Prescribir GDS15/ IPI17 de 30 de julio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201157381

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

Posología y administración

Cada 0.5 ml de vacuna reconstituida contiene una dosis inmunizante.

Posología

Sujetos sanos

- Niños de 9 meses hasta e incluyendo 12 años de edad

Niños entre 9 meses y 12 años de edad inclusive deberán recibir 2 dosis de Varilrix para asegurar que obtengan una protección óptima contra la varicela.

Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

[Nota: Las recomendaciones oficiales aplicables pueden variar en lo que se refiere al intervalo entre dosis y a la necesidad de una o dos dosis de las vacunas que contienen varicela en niños de 9 meses a 12 años de edad.]

- Adolescentes y adultos desde 13 años de edad y mayores

Desde 13 años de edad y mayores: 2 dosis. Es preferible administrar la segunda dosis al menos 6 semanas después de la primera dosis pero bajo ninguna circunstancia en menos de 4 semanas.

Pacientes de alto riesgo

En los pacientes de alto riesgo se debe aplicar el mismo esquema de inmunización descrito para los sujetos sanos. En estos pacientes, puede estar indicada la medición periódica de los anticuerpos contra varicela después de la vacunación para identificar a los que puedan resultar beneficiados con una re-vacunación.

Intercambiabilidad

- Podrá administrarse una sola dosis de Varilrix a los que ya hayan recibido una sola dosis de otra vacuna que contenga varicela.
- Podrá administrarse una sola dosis de Varilrix seguida de una sola dosis de otra vacuna que contenga varicela.

Forma de administración

Varilrix debe inyectarse por vía subcutánea (SC) o intramuscular (IM) en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo.

Varilrix debe administrarse por vía subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (por ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación).

Para obtener las instrucciones acerca de la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte "Instrucciones para el empleo/manejo"

Nueva vía de administración:

Subcutánea

Intramuscular

Nuevas reacciones adversas:



Datos de estudios clínicos

Sujetos sanos

Más de 7,900 individuos han participado en estudios clínicos que evalúan el perfil de reactogenicidad de la vacuna administrada por vía subcutánea, ya sea sola o concomitantemente con otras vacunas.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de 5369 dosis de Varilrix que se administraron solo a niños, adolescentes y adultos.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

- Muy frecuentes (mayor o igual que 1/10)
- Frecuentes (mayor o igual que 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (mayor o igual que 1/1.000 a < 1/100)
- Infrecuentes (mayor o igual que 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy infrecuentes (< 1/10.000)

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	infección del tracto respiratorio superior,
		faringitis
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Poco frecuente	linfadenopatía
Alteraciones psiquiátricas	Poco frecuente	irritabilidad
Alteraciones en el sistema nervioso	Poco frecuente	cefalea, somnolencia
Alteraciones oculares	Infrecuente	conjuntivitis
Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico	Poco frecuente	tos, rinitis
Alteraciones gastrointestinales	Poco frecuente	náuseas, vómito
	Infrecuente	dolor abdominal, diarrea
Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	erupción cutánea
	Poco frecuente	erupción característica de varicela, prurito
	Infrecuente	urticaria
Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo	Poco frecuente	artralgia, mialgia
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy frecuente	dolor, enrojecimiento
	Frecuente	inflamación en el sitio de inyección*, fiebre (temperatura oral/axilar ≥ 37.5 °C o temperatura rectal ≥ 38.0 °C)*
	Poco frecuente	fiebre (temperatura oral/axilar > 39.0 °C o temperatura rectal > 39.5 °C), fatiga, malestar

* En los estudios realizados en adolescentes y adultos se reportaron con mucha frecuencia la hinchazón en el sitio de inyección y la fiebre. La hinchazón también se comunicó con mucha frecuencia después de la segunda dosis en niños menores de 13 años de edad.

Después de la segunda dosis se observó, en comparación con la primera dosis, una tendencia con respecto a una mayor incidencia de dolor, enrojecimiento e inflamación.

No se vio ninguna diferencia en el perfil de reactogenicidad entre los sujetos inicialmente seropositivos y los inicialmente seronegativos.

En un ensayo clínico, 328 niños de entre 11 y 21 meses recibieron una vacuna combinada contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela de GSK (que contiene la misma cepa de varicela que Varilrix) tanto por vía subcutánea como intramuscular. Se observó un perfil de seguridad comparable en ambas vías de administración.



Pacientes de alto riesgo

Solamente se dispone de una cantidad muy limitada de datos proveniente de ensayos clínicos de pacientes en alto riesgo de varicela severa. Sin embargo, las reacciones asociadas con la vacuna (principalmente erupciones pápulo-vesiculares y fiebre) son generalmente leves. Al igual que en los sujetos sanos, el enrojecimiento, la inflamación y el dolor en el sitio de inyección son leves y pasajeros.

Vigilancia de poscomercialización

Durante la vigilancia de poscomercialización, se han reportado las siguientes reacciones adicionales tras la vacunación con la vacuna contra la varicela:

Clase sistémica de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Infrecuente	herpes zoster
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Infrecuente	trombocitopenia
Alteraciones en el sistema inmune	Infrecuente	hipersensibilidad, reacciones anafilácticas
Alteraciones en el sistema nervioso	Infrecuente	encefalitis, accidente cerebrovascular, cerebelitis, síntomas similares a cerebelitis (incluida la alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), convulsiones
Alteraciones vasculares	Infrecuente	vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y el síndrome de Kawasaki)
Alteraciones de la piel y el tejido subcutáneo	Infrecuente	eritema multiforme

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

**3.5.6. MABTHERA 10 mg/mL
MABTHERA 500 mg/50mL
MABTHERA 1400 mg/11.7mL**

Expediente : 226777 / 20010363 / 20064605
 Radicado : 20191116758 / 20201052426
 20191116766 / 20201052418
 20191116772 / 20201052431
 Fecha : 05/03/2020
 Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab
 Cada 50 mL de solución contiene 500 mg de Rituximab
 Cada 11.7 mL de solución contiene 1400 mg de Rituximab

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para infusión
 Concentrado de solución para infusión
 Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Para el expediente 226777:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.

Mabthera 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 con quimioterapia a base de CVP.

Mabthera en asociación con metrotexate en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.

Matbera® 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 anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Para el expediente 20010363:

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.

Mabthera 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 con quimioterapia a base de CVP.

Mabthera en asociación con mtx (metrotexate) en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa.

Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.

Mabthera® 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 anticitoplasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides

Para el expediente 20064605:

Mabthera® subcutáneo está indicado en linfoma no Hodgkin, como:

-Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.

-Mabthera® 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 con quimioterapia a base de CVP.

-Terapia de mantenimiento con LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Contraindicaciones:

Para los expedientes 226777 / 20010363:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Para el expediente 20064605:

Contraindicaciones:

Mabthera®/rituximab IV/SC está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al rituximab, a cualquiera de los excipientes del producto o a proteínas murinas.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la administración de mabthera/rituximab SC (sólo indicación del linfoma no Hodgkin).

Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de mabthera®/rituximab por administración intravenosa con el fin de evitar una administración irreversible de la dosis completa mabthera®/rituximab SC durante el ciclo 1. Durante este ciclo, el paciente tendría el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión que se puede tratar efectivamente retardando o deteniendo la infusión. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en los ciclos secundarios o posteriores. Los pacientes que no puedan recibir la dosis completa de infusión IV de Mabthera®/rituximab, deben seguir recibiendo los ciclos posteriores con mabthera®/rituximab IV. En los pacientes que puedan recibir la dosis completa de infusión IV Mabthera®/rituximab, los ciclos posteriores de Mabthera®/rituximab pueden administrarse por vía subcutánea mediante la formulación SC Mabthera®.

Al igual que con la formulación intravenosa, Mabthera®/rituximab SC debe ser administrado en un ambiente en el que el equipo completo de reanimación estén disponibles de inmediato y bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud.

La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe administrarse siempre antes de cada dosis de la formulación SC mabthera®/rituximab. La premedicación con glucocorticoides también debe ser considerada. Aunque no se han observado eventos sugestivos de reacciones severas de hipersensibilidad o síndrome de liberación de citoquinas después de la administración subcutánea en el programa de desarrollo, los pacientes deben ser instruidos para contactar a su médico de cabecera de inmediato si se presentan síntomas. Trastornos pulmonares los trastornos pulmonares han consistido en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de ellos estuvieron precedidos de broncospasmo y disnea graves. En ciertos casos, los síntomas empeoraron progresivamente, mientras que en otros hubo una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico. Por ello, si un paciente presenta trastornos pulmonares u otros síntomas graves asociados a la infusión, se lo debe mantener bajo estrecha vigilancia hasta la total resolución de los síntomas. Dado que el riesgo es mayor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral de los pulmones, su tratamiento requiere especial precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de tórax. Habitualmente, este síndrome se manifiesta dentro de la primera o segunda hora de haber comenzado la primera infusión. En caso de trastornos pulmonares graves, la infusión ha de retirarse inmediatamente y debe instaurarse un tratamiento agresivo de los síntomas. Lisis tumoral aguda mabthera®/rituximab IV/SC interviene en la lisis rápida de células CD20+ benignas y malignas. En pacientes con cifras altas de linfocitos malignos circulantes se han descrito signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de LDH) compatibles con el síndrome de lisis tumoral (SLT) tras la primera infusión de mabthera®/rituximab IV. Se considerará la conveniencia de profilaxis del SLT en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (pacientes con una masa tumoral grande o un número alto [$> 25 \times 10^9/l$] de células malignas en circulación, por ejemplo, los pacientes con LLC o LCM). A tales pacientes se los mantendrá en estrecha vigilancia y se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes. Los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral aguda deben recibir el tratamiento médico pertinente. En un número limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado mabthera®/rituximab IV junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral. Trastornos cardiovasculares dada la posibilidad de hipotensión durante la administración de Mabthera®/rituximab IV/SC, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la administración hasta el final de la misma. Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, en pacientes tratados con Mabthera®/rituximab IV/SC. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Vigilancia del hemograma aunque mabthera®/rituximab no es mielosupresor en monoterapia, el tratamiento de pacientes con cifras de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ exige especial precaución, ya que hasta la fecha es limitada la experiencia clínica en tales pacientes.

Acta No. 21 de 2020 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mabthera/rituximab se ha administrado a pacientes sometidos a autotrasplante de médula ósea, así como a otros grupos de riesgo con probable hipofunción medular, sin que indujera mielotoxicidad. Se debe considerar la necesidad de hemogramas completos de forma periódica, incluyendo recuento de plaquetas, durante la monoterapia con mabthera®/rituximab. Cuando mabthera®/rituximab se administra en combinación con quimioterapia CHOP o CVP, deben realizarse hemogramas completos de acuerdo a la práctica médica habitual.

Infecciones

No debe iniciarse el tratamiento con Mabthera®/rituximab IV/SC en pacientes con infecciones graves activas.

Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de una hepatitis B, incluidos informes de hepatitis fulminante, algunos de ellos letales, en sujetos que estaban recibiendo rituximab, aunque la mayoría de ellos también estaban expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores confusos en los informes. La prueba para la detección de la hepatitis B (VHB) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Mabthera®/rituximab según las directrices locales.

Los pacientes con enfermedad activa contra la hepatitis B no deben ser tratados con Mabthera®/rituximab. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP) durante la utilización de Mabthera®/rituximab en pacientes con LNH o LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Mabthera®/rituximab en asociación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de LEMP en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas

Reacciones graves de la piel tales como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace fatal, se ha informado. En caso de tal evento, el tratamiento debe ser interrumpido. La re-administración de la dosis debe ser cuidadosamente evaluada con base en el perfil riesgo-beneficio individual del paciente.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con Mabthera®/rituximab IV/SC; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Mabthera®/rituximab IV/SC pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, dado el caso pueden disminuir las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con Mabthera®/rituximab IV en monoterapia presentaron una tasa de respuesta menor que sujetos de control sanos no tratados a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y neoantígeno KLH (Keyhole Limpet Haemocyanin) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento a más del doble del título de anticuerpos). Los títulos preterapéuticos medios de anticuerpos contra diversos antígenos (*Streptococcus*



pneumoniae, virus de la gripe a, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron durante un mínimo de 6 meses tras el tratamiento con Mabthera®/rituximab IV.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014672, 2019015413 y 2019015415 respectivamente, emitidos mediante Acta No. 14 de 2019 numeral 3.5.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto version CDS 31.0 Dic 2018
- Información para prescribir version CDS 31.0 Dic 2018

Nuevas precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

MabThera se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

- Reacciones relacionadas con la infusión de MabThera i.v.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de MabThera i.v., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas (v. 2.6 Reacciones adversas). Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suele revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica i.v. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con MabThera i.v. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

- Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes.

Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a MabThera i.v.

- Reacciones relacionadas con la administración de MabThera s.c.

Se han notificado reacciones cutáneas locales, incluidas reacciones en el lugar de inyección, en pacientes que recibieron MabThera por vía s.c. Entre los síntomas se encontraban los siguientes: dolor, hinchazón, induración, hemorragia, eritema, prurito y exantema. Algunas reacciones cutáneas locales ocurrieron más de 24 horas después de la administración s.c. del fármaco. La mayoría de las reacciones cutáneas locales observadas tras la administración de la formulación s.c. fueron leves o moderadas y se resolvieron sin aplicar ningún tratamiento específico.

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera mediante administración i.v. para evitar la administración irreversible de la dosis completa de MabThera s.c. durante el ciclo 1. En este ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión, que puede tratarse eficazmente reduciendo la velocidad de infusión o interrumpiendo la administración. La formulación s.c. sólo se administrará en el segundo ciclo o en los ciclos posteriores hasta que se haya administrado satisfactoriamente una dosis i.v. completa. En pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación s.c. de MabThera.

Como ocurre con la formulación i.v., MabThera s.c. debe administrarse en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario. La premedicación, que consiste en un analgésico/antipirético y un antihistamínico, se administrará siempre antes de cada dosis de MabThera s.c. También debe considerarse la premedicación con glucocorticoides.

Se debe observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de administrar MabThera por vía s.c. Puede ser apropiado un periodo más prolongado en pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones de hipersensibilidad.

Se debe indicar a los pacientes que han de ponerse inmediatamente en contacto con el médico que los trata si en cualquier momento después de la administración del fármaco aparecen síntomas que son indicativos de reacciones de hipersensibilidad graves o de un síndrome de liberación de citocinas.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de MabThera y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.



Lisis tumoral rápida:

MabThera interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de MabThera i.v. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9 /l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con MabThera i.v. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de MabThera se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de MabThera i.v./s.c. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v./s.c. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque MabThera en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9 /l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9 /l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. MabThera i.v. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con MabThera. Cuando MabThera se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con MabThera en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con MabThera i.v., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con MabThera, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos



en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de MabThera en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido MabThera en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con MabThera, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v./s.c.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con MabThera pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con MabThera i.v. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con MabThera i.v.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de MabThera i.v. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

MabThera i.v. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de MabThera i.v. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de MabThera i.v., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción



de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión.

Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de MabThera i.v. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de MabThera i.v. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico i.v., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá MabThera i.v. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración i.v. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de MabThera i.v. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de MabThera i.v. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión i.v. de MabThera.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con MabThera i.v. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía (v. el subapartado Reacciones relacionadas con la infusión, más atrás).

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de MabThera y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con MabThera i.v. MabThera i.v. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar MabThera i.v. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con MabThera i.v. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópica que recibían MabThera i.v. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal. Antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con MabThera a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben



consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con MabThera, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar MabThera i.v. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con MabThera i.v.

Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con MabThera i.v., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con MabThera i.v. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con MabThera i.v. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes tratados con MabThera i.v., los médicos deben evaluar el estado vacunal y si es posible, deben ponerse al día todas las vacunaciones según lo establecido en las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con MabThera i.v. Las vacunaciones tienen que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de MabThera i.v. Ref 198.

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con MabThera i.v. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de MabThera i.v. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con MabThera i.v., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de MabThera i.v.

En la experiencia global del tratamiento repetido con MabThera i.v. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

No se recomienda administrar MabThera i.v. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Nuevas interacciones:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con MabThera de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con MabThera i.v. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de MabThera.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de MabThera i.v. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquiméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con MabThera recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con MabThera i.v. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

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

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 RHOGAM

Expediente : 19938618
Radicado : 20191126459 / 20201146750 / 20201153529
Fecha : 01/09/2020
Interesado : Kedrion Biopharma INC.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 1mL contiene inmunoglobulina humana IgG conteniendo 300 mg (como mínimo) de inmunoglobulina anti-D Rho

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

El RhoGAM es inmunoglobulina indicada para la prevención de la inmunización Rh en:

- Embarazo y otras condiciones obstétricas en mujeres Rh negativas, a menos que el padre o el bebé sean Rh negativos, por ejemplo, el parto de un bebé Rh positivo independientemente de los grupos ABO de la madre y el bebé, cualquier hemorragia materno-fetal antes del parto (sospechada o comprobada), pérdida de embarazo real o amenaza de pérdida en cualquier etapa de la gestación y embarazo ectópico.
- Prevención de la inmunización Rh en cualquier persona con Rh negativo después de una transfusión incompatible de productos sanguíneos o de sangre Rh positiva.
- Limitación de uso

Embarazo y otras condiciones obstétricas: en caso de uso posparto, el RhoGAM es previsto para la administración materna. No inyecte al recién nacido.

Contraindicaciones:

Individuos Rh positivos.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con antecedentes conocidos de reacciones sistémicas severas o anafilácticas en la administración de productos con inmunoglobulina humana.

Precauciones y advertencias:

- Las reacciones de hipersensibilidad severa pueden ocurrir con el uso de RhoGAM
- El RhoGAM debe administrarse en un entorno donde se disponga de equipos adecuados, medicamentos como la epinefrina y personal capacitado en el manejo de la hipersensibilidad, la anafilaxis y el shock.
- Los productos hechos de sangre humana pueden conducir a un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo, virus, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).
- Después de la administración de inmunoglobulina Rho(D), un aumento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede producir resultados positivos en las pruebas serológicas.

Transfusión sanguínea incompatible

Los pacientes tratados con transfusiones incompatibles de Rh deben ser controlados por medios clínicos y de laboratorio para detectar signos y síntomas de una reacción hemolítica.

Reacciones adversas:

- Las reacciones adversas que han sido reportadas con mayor frecuencia en pacientes a los que se les administraron productos de inmunoglobulina (humana) Rho(D) son reacciones en el lugar de la inyección, como hinchazón, induración, enrojecimiento y dolor o calor leve. Las posibles reacciones sistémicas son erupciones en la piel, dolores corporales o una ligera elevación de la temperatura.
- Las reacciones sistémicas graves incluyen reacciones alérgicas y reacciones hemolíticas.

Interacciones:

- Puede alterar la eficacia de las vacunas vivas como el sarampión, las paperas y la varicela. La administración de vacunas vivas generalmente debe demorarse hasta 12 semanas después de la dosis final de inmunoglobulina. Si se administra dentro de los 14 días posteriores a la administración de una vacuna viva, la eficacia de la vacuna puede verse afectada.
- La vacunación posparto en mujeres susceptibles a la rubéola utilizando la vacuna contra la rubéola o MMR no debe retrasarse debido a la recepción de inmunoglobulina (humana) Rho(D).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Para uso intramuscular únicamente

Embarazo y otras condiciones obstétricas:

Dosis	Indicación	Notas*
RhoGAM (300 µg) (1500 IU)	Posparto (si el recién nacido tiene Rh positivo) Administrar dentro de las 72 horas a partir del parto.	Se indican dosis adicionales de RhoGAM cuando el paciente ha estado expuesto a >15mL de glóbulos rojos Rh positivos.
	Anteparto:	Si la profilaxis está indicada antes del parto, es esencial

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	<p>*Profilaxis de las 26 a las 28 semanas de gestación. Administrar dentro de las 72 horas a partir de la exposición sospechada o comprobada a los glóbulos rojos Rh positivos</p> <p>*Complicaciones obstétricas / procedimientos invasivos después de las 13 semanas de gestación</p>	<p>que la madre reciba una dosis posparto si él bebe tiene Rh positivo.</p>
--	---	---

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. 2020005394 emitido mediante Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191126459

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, 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 jeringa prellenada por 1mL contiene inmunoglobulina humana IgG conteniendo 300 mg (como mínimo) de inmunoglobulina anti-D Rho

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

El RhoGAM es inmunoglobulina indicada para la prevención de la inmunización Rh en:

- Embarazo y otras condiciones obstétricas en mujeres Rh negativas, a menos que el padre o el bebé sean Rh negativos, por ejemplo, el parto de un bebé Rh positivo independientemente de los grupos ABO de la madre y el bebé, cualquier hemorragia materno-fetal antes del parto (sospechada o comprobada), pérdida de embarazo real o amenaza de pérdida en cualquier etapa de la gestación y embarazo ectópico.
- Prevención de la inmunización Rh en cualquier persona con Rh negativo después de una transfusión incompatible de productos sanguíneos o de sangre Rh positiva.
- Limitación de uso

Embarazo y otras condiciones obstétricas: en caso de uso posparto, el RhoGAM es previsto para la administración materna. No inyecte al recién nacido.



Contraindicaciones:

Individuos Rh positivos.

Pacientes con antecedentes conocidos de reacciones sistémicas severas o anafilácticas en la administración de productos con inmunoglobulina humana.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad:

Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad severas con el uso de RhoGAM, incluso en pacientes que han tolerado administraciones anteriores. RhoGAM contiene una pequeña cantidad de IgA. Existe un riesgo potencial de hipersensibilidad en individuos con deficiencia de IgA. Aunque se han administrado dosis altas de inmunoglobulina intravenosa que contiene IgA a niveles de 270-720 µg/mL sin incidentes durante el tratamiento de pacientes con anticuerpos altos para IgA, el médico a cargo debe evaluar el beneficio frente a los riesgos potenciales de las reacciones de hipersensibilidad.

RhoGAM debe administrarse en un entorno donde se disponga de equipos adecuados, medicamentos como epinefrina y personal capacitado en el manejo de la hipersensibilidad, la anafilaxis y el shock.

Agentes infecciosos transmisibles:

Debido a que eRhoGAM está hecho de sangre humana, se puede correr el riesgo de que estos transmitan agentes infecciosos, por ejemplo, virus, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD). Todas las infecciones que posiblemente hayan sido transmitidas por estos productos deben ser reportadas por un médico u otro proveedor de atención médica en los Estados Unidos a Kedrion Biopharma Inc. al 1-855-3KDRION (1-855-353- 7466). Fuera de los Estados Unidos, se debe contactar a la compañía que distribuye estos productos. El médico debe discutir los riesgos y beneficios de estos productos con el paciente.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

Después de la administración de inmunoglobulina Rho(D), un aumento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede producir resultados positivos en las pruebas serológicas, teniendo como consecuencia una interpretación errónea. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocitarios (por ejemplo, A, B, C y E) y otros anticuerpos del grupo sanguíneo pueden causar una prueba positiva directa o indirecta de antiglobulina (Coombs').

La recuperación del anti-D en plasma o suero después de la inyección de RhoGAM u otros productos de inmunoglobulina (humana) Rho(D) es muy variable entre los individuos. La detección del anti-D en el plasma de un paciente depende de la sensibilidad del ensayo y del tiempo de recolección de la muestra después de la inyección. Actualmente no hay requerimientos o estándares de práctica para probar la presencia de anti-D con el fin de determinar la idoneidad o eficacia de la dosis después de una inyección de RhoGAM.

La presencia de anticuerpos anti-D adquiridos pasivamente en el suero materno puede causar una prueba positiva de detección de anticuerpos. Esto no excluye la profilaxis posparto o anteparto.

Una gran hemorragia fetomaterna al final del embarazo o después del parto puede causar un resultado positivo en la prueba Du de campo mixto débil.



Valore a tal individuo para una hemorragia fetomaterna y ajuste la dosis de inmunoglobulina Rho(D) como corresponda. La presencia de anti-Rho(D) administrado de forma pasiva en la sangre materna o fetal puede llevar a una prueba de antiglobulina directa positiva (Coombs').

Si existe incertidumbre sobre el grupo Rh del padre o del estado inmunológico, administre inmunoglobulina Rho(D) a la madre

Hemólisis:

Transfusión sanguínea incompatible:

La administración de RhoGAM a pacientes con Rh positivo o que han recibido glóbulos rojos Rh positivos puede provocar signos y síntomas de reacción hemolítica, como fiebre, dolor de espalda, náuseas y vómitos, hipo o hipertensión, hemoglobinuria / emia, bilirrubina y creatinina elevadas o haptoglobina disminuida.

Por lo tanto, los pacientes tratados por transfusiones con Rh incompatible deben ser controlados por medios clínicos y de laboratorio para detectar signos y síntomas de una reacción hemolítica.

Alerte a los pacientes y monitóreelos para detectar signos y síntomas de una hemólisis intravascular, como dolor de espalda, escalofríos, fiebre y orina descolorida o hematuria.

La ausencia de estos signos y/o síntomas de hemólisis intravascular dentro de las 8 horas no indica que la hemólisis intravascular no pueda ocurrir posteriormente.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que han sido reportadas con mayor frecuencia en pacientes a los que se les administraron productos de inmunoglobulina (humana) Rho(D) son reacciones en el lugar de la inyección, como hinchazón, induración, enrojecimiento y dolor o calor leve. Las posibles reacciones sistémicas son erupciones en la piel, dolores corporales o una ligera elevación de la temperatura.

Las reacciones sistémicas graves incluyen reacciones alérgicas y reacciones hemolíticas.

No se han reportado muertes como producto de la anafilaxis ni por ninguna otra causa relacionada con la administración de RhoGAM.

Experiencia en los estudios clínicos:

Debido a que los estudios clínicos se realizan bajo diferentes protocolos y condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas no pueden compararse directamente con las tasas en otros ensayos clínicos y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

No hay estudios clínicos con RhoGAM que hayan sido llevados a cabo de acuerdo con las directrices actuales de Buenas Prácticas Clínicas (GCP).

Experiencia postmarketing:

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con los productos de inmunoglobulina (humana) Rho(D).



Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante el uso posterior a la aprobación de RhoGAM: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo los casos de shock anafiláctico o reacciones anafilactoides, erupción cutánea, eritema, prurito, escalofrío, pirexia, malestar y dolor de espalda. La irritación transitoria en el lugar de la inyección y el dolor fueron reportados después de la administración intramuscular.

Interacciones:

Vacunas de virus vivos:

Las preparaciones de inmunoglobulina incluyendo la inmunoglobulina (humana) Rho(D), pueden afectar la eficacia de las vacunas vivas como el sarampión, las paperas y la varicela. La administración de vacunas vivas generalmente debe demorarse hasta 12 semanas después de la dosis final de inmunoglobulina. Si se administra una inmunoglobulina dentro de los 14 días posteriores a la administración de una vacuna viva, la respuesta inmune a la vacuna puede ser inhibida.

Debido a la importancia de la inmunidad contra la rubéola en las mujeres de edad fértil, la vacunación posparto de las mujeres susceptibles a la enfermedad utilizando la vacuna contra la rubéola o MMR no debe retrasarse debido a la recepción de inmunoglobulina (humana) Rho(D) durante el último trimestre del embarazo o en el parto. La vacunación debe realizarse inmediatamente después del parto y, si es posible, las pruebas deben realizarse después de 3 meses o más para garantizar la inmunidad contra la rubéola y, si es necesario, contra el sarampión.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Para uso intramuscular únicamente

Embarazo y otras condiciones obstétricas:

Dosis	Indicación	Notas*
RhoGAM (300 µg) (1500 IU)	Posparto (si el recién nacido tiene Rh positivo) Administrar dentro de las 72 horas a partir del parto.	Se indican dosis adicionales de RhoGAM cuando el paciente ha estado expuesto a >15mL de glóbulos rojos Rh positivos.
	Anteparto: *Profilaxis de las 26 a las 28 semanas de gestación. Administrar dentro de las 72 horas a partir de la exposición sospechada o comprobada a los glóbulos rojos Rh positivos *Complicaciones obstétricas / procedimientos invasivos después de las 13 semanas de gestación	Si la profilaxis está indicada antes del parto, es esencial que la madre reciba una dosis posparto si él bebe tiene Rh positivo.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191126459

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos- PGR versión 3 del producto RHOGAM.

Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.2 NORDITROPIN NORDIFLEX ® 5 mg/1,5 mL

Expediente : 19945474
Radicado : 20201144227
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S.

Composición:

Cada mL contiene 3.3mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección Posología). La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades.

Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.



Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta.

En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper-glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer está usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina discontinúa la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Acta No. 21 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos.

Sistema-Órgano-Clase	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiperglucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor



número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser discontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de reemplazo en adultos

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1. En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo. Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144227
- Información para prescribir CCDS v16 allegado mediante radicado No. 20201144227
- Instructivo de uso STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144227

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Justificar el impacto en seguridad y eficacia relacionado con la especificación para las impurezas desamidadas.

Adicionalmente debe allegar los estudios clínicos que soporten la indicación “retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan” por cuanto no allega información que la sustenten.

Así mismo, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Dado que la información presentada es tan extensa, la Sala le recuerda al interesado que debe ajustarse a los lineamientos establecidos en la guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico ASS-RSA-GU063, como es el caso de aportar la información resumida pertinente.

3.6.3 NORDITROPIN NORDIFLEX ® 10 mg/1,5 mL

Expediente : 19945475
Radicado : 20201144246
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 6.7mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental,



insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección *Posología*).

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.



Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Metabolismo de carbohidratos

Acta No. 21 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper-glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer esta usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina discontinua la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema-Órgano-Clase	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.



Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiper glucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera



especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación / Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser descontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de reemplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo.

Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.



La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144246
- Información para prescribir CCDS v16 allegado mediante radicado No. 20201144246
- Instructivo de uso STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144246

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Justificar el impacto en seguridad y eficacia relacionado con la especificación para las impurezas desamidadas.

Adicionalmente debe allegar los estudios clínicos que soporten la indicación “retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan” por cuanto no allega información que la sustenten.

Así mismo, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Dado que la información presentada es tan extensa la Sala le recuerda al interesado que debe ajustarse a los lineamientos establecidos en la guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico ASS-RSA-GU063, como es el caso de aportar la información resumida pertinente.

3.6.4 NORDITROPIN NORDIFLEX ® 15 mg/1,5 mL

Expediente : 20044386
Radicado : 20201144260
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Novo Nordisk A/S.

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epíffisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.



Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección *Posología*).

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.



El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.



Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer está usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina discontinúa la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema-Órgano-Clase	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
Trastornos del sistema nervioso		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.



Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiper glucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación / Grupo etario:

Acta No. 21 de 2020 SEMNINIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser descontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de reemplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo.

Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional



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

- Evaluación farmacológica
- Inseto STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144260
- Información para prescribir CCDS v16 allegado mediante radicado No. 20201144260
- Instructivo de uso STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144260

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe:

Justificar el impacto en seguridad y eficacia relacionado con la especificación para las impurezas desamidadas.

Adicionalmente debe allegar los estudios clínicos que soporten la indicación “retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan” por cuanto no allega información que la sustenten.

Así mismo, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Dado que la información presentada es tan extensa la Sala le recuerda al interesado que debe ajustarse a los lineamientos establecidos en la guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico ASS-RSA-GU063, como es el caso de aportar la información resumida pertinente.

3.6.5 AGRIPPAL

Expediente : 7038
Radicado : 20201144359
Fecha : 19/08/2020
Interesado : Biotoscana Farma S.A

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.5ml* de suspensión inyectable contiene:

Hemaglutinina (HA) y Neuraminidasa (NA) antígenos de las cepas del virus de la influenza recomendadas por la OMS para la fabricación de vacuna contra la influenza en la temporada actual:

≥15µg HA** de A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09-like virus (A/ Brisbane/02/2018, IVR-190)

≥15µg HA** de A/South Australia/34/2019 (H3N2)-like virus (A/South Australia/34/2019 IVR-197)

≥15µg HA** de B/Washington/02 2019 - like virus (B/Victoria/705/2018 BVR-11

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Profilaxis de la influenza (flu), particularmente en personas que corren mayor riesgo de complicaciones asociadas. Agrippal S1 está indicado para adultos y niños a partir de los 6 meses de edad. El uso de Agrippal S1 debe estar basado en recomendaciones oficiales.



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos, a algunos de los excipientes o a los residuos (p. ej., huevos o proteínas del pollo, como la ovoalbúmina).

Hipersensibilidad conocida a alguna de las siguientes sustancias, posiblemente contenidas como residuos: kanamicina y sulfato de neomicina, formaldehído, bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) hidrocortisona y polisorbato 80. Reacción anafilactoide previa a alguna vacuna de la influenza.

Deberá posponerse la vacunación en personas con síntomas febriles o infección aguda.

Precauciones y advertencias:

Advertencias especiales y precauciones para el uso

Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer de supervisión y tratamiento médico adecuado en el caso de una reacción anafiláctica posterior a la administración de la vacuna.

En ningún caso AGRIPPAL S1 deberá administrarse por vía intravascular.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, pueden producirse reacciones asociadas a la ansiedad, tales como reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones asociadas al estrés, como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Durante la recuperación, esto puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades.

Es importante contar con los procedimientos necesarios para evitar que el paciente se lesione a causa de un desfallecimiento.

La respuesta de los anticuerpos podría ser insuficiente en los pacientes que sufran de inmunodeficiencia (respuesta inmune disminuida) endógena (debida a enfermedad) o iatrogénica (debida a medicamentos).

Reacciones adversas:

Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos:

Los efectos indeseables siguientes han sido observados durante los estudios clínicos con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo informes aislados.

Alteraciones del sistema nervioso:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Cefalea*

Alteraciones dérmicas y del tejido subcutáneo:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Sudoración*

Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Mialgia (dolor muscular) y artralgia (dolor de las articulaciones)*

Alteraciones generales y condiciones en el lugar de administración:

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):

Fiebre, malestar general, escalofríos, fatiga.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones locales: enrojecimiento, tumefacción, dolor, equimosis (moretones), induración (dureza)*

*Estas reacciones habitualmente desaparecen tras 1-2 días sin necesidad de tratamiento.

Reacciones adversas reportadas pos-comercialización:

Las reacciones adversas notificadas durante la vigilancia pos-comercialización son, junto a las reacciones que también se han observado durante los ensayos clínicos, las siguientes:

Alteraciones de la sangre y del sistema linfático:

Trombocitopenia (reducción en el número de plaquetas de la sangre; un número bajo de éstas puede resultar en exceso de hematomas o sangrado, algunos casos muy raros fueron severos con conteo plaquetario menos que 5.000 por mm³), linfadenopatía (hinchazón de los ganglios del cuello, la axila o la ingle).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacción similar a la celulitis en la zona de inyección (algunos casos de hinchazón, dolor y enrojecimiento en la zona de inyección que se extiende a lo largo de más de 10 cm y dura más de una semana), hinchazón extendida de la extremidad, durante más de una semana, donde ha sido inyectada la vacuna.

Alteraciones del sistema inmune:

Reacciones alérgicas, que raramente desencadenan en choque (emergencia médica con falla del sistema circulatorio para mantener un flujo de sangre adecuado a los diferentes órganos), angioedema (inflamación más aparente en la cabeza y el cuello, incluyendo la cara, los labios, la lengua, la garganta o cualquier otra parte del cuerpo).

Alteraciones del sistema nervioso:

Neuralgia (dolor en la trayectoria del nervio), parestesia (percepción anormal del tacto, dolor, calor y frío), convulsiones febriles (pueden ser asociadas con fiebre), trastornos neurológicos como encefalomiелitis, neuritis, síndrome de Guillain-Barré (desórdenes neurológicos que pueden resultar en rigidez del cuello, confusión, entumecimiento, dolor y debilidad de las extremidades, pérdida del equilibrio, pérdida de reflejos, parálisis de una parte o todo el cuerpo), síncope (desmayo) y presíncope (sensación de mareo).

Alteraciones vasculares:

Vasculitis (inflamación de los vasos sanguíneos que puede resultar en rash cutáneo) raramente asociada a compromiso renal transitorio.

Alteraciones dérmicas y de tejido subcutáneo:

Reacciones generalizadas de la piel incluido prurito (rasquiña), urticaria o rash inespecífico. Consulte al médico si aparecen esos síntomas.

Es importante informar al médico si se observa algún efecto indeseable que no se describe en el instructivo.

Interacciones:

AGRIPPAL S1 puede administrarse junto con otras vacunas. La vacunación se deberá llevar a cabo en diferentes extremidades del cuerpo. Se debe tener en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse. En los sujetos vacunados con la vacuna antigripal trivalente inactivada y la vacuna antineumocócica se ha notificado una mayor frecuencia de algunas reacciones sistémicas esperadas en comparación con los sujetos

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vacunados únicamente con la vacuna antigripal trivalente inactivada. Es posible que la respuesta inmunológica se vea reducida en pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores. Se han observado resultados falsos positivos posterior a la vacunación antigripal en pruebas serológicas para identificar anticuerpos contra VIH1, Hepatitis C y más que nada HTLV1 por medio del método ELISA (prueba sanguínea). La técnica del Western Blot permite la identificación de los resultados falsos positivos del ELISA. Las reacciones falsas positivas transitorias podrían deberse a las IgM de respuesta a la vacuna.

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

- Adultos: 0,5 ml.
- Niños a partir de 36 meses: una dosis de 0,5 ml
- Niños entre 6 y 35 meses de edad: los datos clínicos son limitados. Se pueden utilizar dosis de 0,25 ml o 0,5 ml. La dosis administrada debe cumplir con la recomendación nacional existente.

A los niños que no han sido previamente vacunados, se les deberá administrar una segunda dosis después de transcurrido un intervalo mínimo de 4 semanas.

Niños con menos de 6 meses: la seguridad y eficacia de AGRIPPAL S1 en niños menores de 6 meses no ha sido establecida.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto version 02 SH 2020 allegado mediante radicado No. 20201144359
- Información para prescribir version 02 SH 2020 allegado mediante radicado No. 20201144359

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) se requiere presentar el plan de gestión de riesgos-PGR y PSUR del producto, debido a que no se encontraba en los folios allegados en la solicitud.

La Sala le recuerda que debe presentar información actualizada que incluya la composición de cepas de la vacuna de acuerdo con lo establecido por la OMS para el periodo 2020-2021 bien sea para el hemisferio norte o sur. La composición declarada para el producto de la referencia corresponde a las cepas recomendadas por OMS vigentes para la temporada 2019-2020.

3.6.6 KOGENATE®

Expediente : 19947691
Radicado : 20201149541
Fecha : 26/08/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene 250 UI de Factor Antihemofílico VIII recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.



Muy Frecuentes: $\geq 10\%$
 Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)
 Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)
 Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.
Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaringeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~ 100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas
		iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201149541
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201149541

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Así mismo, una vez revisada la versión 4.0 del plan de gestión de riesgos (PGR) del producto Kogenate, se solicitará allegar la última versión disponible, debido a que en el informe periódico de seguridad menciona que el PGR que no ha surtido cambios en ese periodo es una versión superior al allegado para evaluación.

3.6.7 VIMIZIM® 1 mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSION

Expediente : 20077347
Radicado : 20201149819 / 20201151134
Fecha : 27/08/2020
Interesado : BioMarin Colombia LTDA

Composición:
Cada mL contiene 1mg de Elosulfasa alfa

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Documento)

VIMIZIM está indicado para pacientes que padecen mucopolisacaridosis IV tipo A (MPS IVA, síndrome de Morquio tipo A).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Anafilaxis y reacciones alérgicas graves

Como ocurre con cualquier medicamento intravenoso que contiene proteínas, es posible que se produzcan reacciones alérgicas graves de hipersensibilidad. Si se producen estas reacciones, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento médico correspondiente. Se debe tener precaución al momento de volver a administrar el medicamento a pacientes que experimentaron reacciones alérgicas graves durante la infusión de Vimizim.

Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión (IRs por sus siglas en inglés) se definen como reacciones que se producen luego de haber iniciado la infusión y hasta el final del día posterior a dicha infusión. Las IRs fueron las reacciones adversas más comunes que se observaron en los pacientes tratados con Vimizim en los estudios clínicos. Las IRs pueden incluir reacciones alérgicas. Se observaron IR graves en los estudios clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómitos. Los síntomas más comunes de las IRs (presentadas en el ≥ 10 % de los pacientes tratados con VIMIZIM y el ≥ 5 % más en comparación con el placebo) fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Generalmente, las IRs fueron leves o moderadas, y la frecuencia fue mayor durante las primeras 12 semanas del tratamiento y tendió a disminuir con el transcurso del tiempo. En el caso de los pacientes que experimentaron IRs, se controlaron las infusiones posteriores mediante una tasa de infusión constante más lenta, un tratamiento con más antihistamínicos profilácticos y, en el evento de una reacción más grave, mediante el tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Dada la probabilidad de que se produzcan IRs con VIMIZIM, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. El manejo de las IRs debe basarse en la gravedad de la reacción e incluye la ralentización o la interrupción temporal de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides adicionales. Si se producen IRs graves, interrumpa de inmediato la infusión de VIMIZIM e inicie el tratamiento correspondiente. Se deben evaluar los riesgos y los beneficios de volver a administrar VIMIZIM luego de una reacción grave.

Compresión de la médula espinal o cervical

La compresión de la médula espinal o cervical (SCC) es una complicación conocida y grave de la MPS IVA y puede producirse como parte de la evolución natural de la enfermedad. En los ensayos clínicos, se observó SCC tanto en los pacientes que recibían VIMIZIM como en los que recibían placebo. Se deben monitorear los signos y síntomas de la SCC en los pacientes con MPS IVA (como dolor de espalda, parálisis en las extremidades por debajo del nivel de la compresión e incontinencia urinaria o fecal) y proporcionar la atención clínica adecuada.

Reacciones adversas:

La evaluación de las reacciones adversas está basada en la exposición de 176 pacientes con MPS IVA, con edades de 5 a 57 años, a 2 mg/kg de elosulfasa alfa una vez por semana (n = 58), a 2 mg/kg de elosulfasa alfa cada dos semanas (n = 59) o al placebo (n = 59) en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos fueron IRs. Se observaron IRs graves en los ensayos clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómito. Los síntomas más comunes de las IRs fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal.

Los datos que se muestran en la Tabla 2 a continuación corresponden a las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con VIMIZIM durante los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuentes (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy infrecuentes ($< 1/10\ 000$) y desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con VIMIZIM



Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxis	Poco frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Mareos	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, dolor bucofaringeo, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, náuseas	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la probabilidad de que se produzca inmunogenicidad. La evaluación de la incidencia de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de la presencia de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra VIMIZIM con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Todos los pacientes tratados con VIMIZIM desarrollaron anticuerpos constantes contra el fármaco. Aproximadamente el 80 % de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la unión del fármaco al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes. En los ensayos, se observaron mejoras constantes en las mediciones de la eficacia y reducciones del queratán sulfato (KS) en la orina con el transcurso del tiempo, a pesar de la presencia de anticuerpos contra el fármaco. No se encontraron correlaciones entre los títulos más altos de anticuerpos o la presencia de anticuerpos neutralizantes y las reducciones en las mediciones de la eficacia o la ocurrencia de anafilaxis u otras reacciones de hipersensibilidad. Se detectaron anticuerpos IgE contra VIMIZIM en el ≤ 10 % de los pacientes tratados y no se han relacionado de forma consistente con la anafilaxis, o con otras reacciones de hipersensibilidad y/o con el retiro del tratamiento.

Interacciones:

No se han realizado estudios relacionados con interacciones

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas.



Posología

La posología recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal de VIMIZIM una vez por semana. El volumen total de la infusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas. Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antieméticos de 30 a 60 minutos antes comenzar con la infusión.

Poblaciones especiales

Ancianos (uso geriátrico):

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de VIMIZIM en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar una pauta posológica alternativa para estos pacientes. Se desconoce si los pacientes mayores responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Uso pediátrico

La posología para la población pediátrica es la misma que para los adultos.

Modo de administración

VIMIZIM debe diluirse con una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección hasta obtener un volumen total de 100 mL o de 250 mL, según el peso del paciente, antes de la infusión. La solución de VIMIZIM para los pacientes que pesen menos de 25 kg no debe diluirse en bolsas de solución salina con un volumen superior a 100 mL.

Si la solución se diluye en 100 mL de solución salina, la tasa de infusión inicial debe ser de 3 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 6 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 6 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 36 mL por hora.

Si la solución se diluye en 250 mL de solución salina, la tasa inicial será de 6 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 12 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 12 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 72 mL por hora.

Tabla 1: Volúmenes y tasas de infusión recomendadas*

Peso del paciente (Kg)	Volumen de infusión total (mL)	Paso 1 Tasa de infusión inicial 0-15 minutos (mL/h)	Paso 2 15-30 minutos (mL/h)	Paso 3 30-45 minutos (mL/h)	Paso 4 45-60 minutos (mL/h)	Paso 5 60-75 minutos (mL/h)	Paso 6 75-90 minutos (mL/h)	Paso 7 Más de 90 minutos (mL/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* La tasa de infusión puede aumentarse según la tolerancia del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir 062016 versión 2 allegado mediante radicado No. 20201149819

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información de calidad, se debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, se solicita allegar los cuestionarios de eventos adversos específicos (compresión de medula espinal y embarazo y lactancia) así como material educativo propuesto en español.

3.6.8 GENFILGRAS: PEGFILGRASTIM (6mg/0.6ml)

Expediente : 20066850
Radicado : 20191133346 / 20201139029
Fecha : 11/08/2020
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada contiene 6mg de Pegfilgrastim en 0.6 mL de solución inyectable

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Leucemia mieloide aguda (LMA)

Datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto similar a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia severa en pacientes con (LMA) de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de pegfilgrastim en la LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esa población de pacientes.

Los factores estimuladores de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución para establecer el diagnóstico diferencial de transformación de blastos en leucemia mieloide crónica frente a LMA.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado en pacientes menores de 55 años con LMA de novo con citogenética t (15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. No debe utilizarse este medicamento para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas posológicas establecidas.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas pulmonares

Tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs), se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de neutrófilos pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de pegfilgrastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resuelven tras reducción de dosis o retirada de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorización de análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar se deben supervisar estrechamente y deben recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos generalmente asintomáticos de esplenomegalia y se han notificado casos de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe controlarse cuidadosamente (p.ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con pegfilgrastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda controlar regularmente las plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administra en monoterapia o en combinación con medicamentos quimioterápicos que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir pegfilgrastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de estos medicamentos con el aumento del tamaño del bazo y una crisis veno-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de los glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim. No se han notificado reacciones adversas directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la



administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de leucocitos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con estos medicamentos, si el recuento de leucocitos supera los $50 \times 10^9/l$ tras el nadir esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con pegfilgrastim. Suspenda definitivamente pegfilgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre pegfilgrastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con un estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis después de la administración de filgrastim o pegfilgrastim en sujetos sanos y en pacientes con cáncer. Los síntomas experimentados incluían fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej. proteína C reactiva y recuento de glóbulos blancos). En la mayoría de los casos se diagnosticó aortitis mediante TAC y en general se resolvió después de la suspensión de filgrastim o pegfilgrastim.

Movilización de células madre de la sangre

No se ha evaluado de manera adecuada la seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg en la movilización de células madre de la sangre en pacientes o donantes sanos.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol en cada unidad de volumen, equivalente a 30 mg por dosis de 6 mg.

Genfilgras® Peg contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Todos los pacientes

El capuchón de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas graves.

Embarazo – Lactancia:

Embarazo

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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de pegfilgrastim/metabolitos en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con pegfilgrastim tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas más comúnmente fueron dolor óseo (muy frecuente $\geq 1/10$) y dolor musculoesquelético (frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$). El dolor óseo fue mayoritariamente de gravedad leve a moderada, pasajero y en la mayoría de los pacientes se controló con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o de seguimiento con pegfilgrastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuente $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). En pacientes en tratamiento con pegfilgrastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuente).

Se ha notificado de forma poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos; ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" abajo. Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado, tras la administración de pegfilgrastim, casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos mortales.

Se han notificado poco frecuentemente reacciones adversas pulmonares incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en SDRA, potencialmente mortal.

Se han notificado poco frecuentemente casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

Se ordenan las frecuencias estimadas para reacciones adversas de acuerdo con el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy rara ($\geq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuentes:

Cefalea¹, náuseas¹, dolor oseo.

Frecuentes:

Trombocitopenia¹, leucocitosis¹, dolor musculoesquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello, dolor en la zona de inyección¹, dolor torácico no-cardíaco

Poco frecuentes:

Crisis de células falciformes², esplenomegalia², ruptura esplénica², reacciones de hipersensibilidad, anafilaxis, síndrome de fuga capilar¹, síndrome de distrés respiratorio del adulto², reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltraciones pulmonares y fibrosis pulmonar), hemoptisis, síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda)^{1,2}, vasculitis cutánea^{1,2}, glomerulonefritis², reacción en la zona de inyección², aumento de la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina¹, aumento reversible en las pruebas de la función hepática para ALT o AST¹.

Raras:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aortitis, hemorragia pulmonar.

¹ Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas".

² Se ha identificado esta reacción adversa en la monitorización poscomercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron pegfilgrastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado poco frecuentemente casos de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado poco frecuentemente acontecimientos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con pegfilgrastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben pegfilgrastim.

Con el tratamiento inicial o posterior con pegfilgrastim, se han notificado reacciones en la zona de inyección, incluyendo eritema en la zona de inyección (poco frecuente) y dolor en la zona de inyección (acontecimientos frecuentes).

Se han notificado frecuentemente casos de leucocitosis (recuentos de los leucocitos $> 100 \times 10^9/l$).

En los pacientes tratados con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica, fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados reversibles, y sin efectos clínicos asociados, del ácido úrico y de la fosfatasa alcalina; fueron poco frecuentes los aumentos de leves a moderados, reversibles y sin efectos clínicos asociados de la lactato deshidrogenasa.

Se observó muy frecuentemente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Se han notificado poco frecuentemente elevaciones en las pruebas de la función hepática de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), en pacientes que habían recibido tratamiento con pegfilgrastim después de la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y vuelven al estado basal.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que toman múltiples medicamentos de quimioterapia o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños más jóvenes, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa más frecuente notificada fue dolor óseo.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, pegfilgrastim debe administrarse a partir de las 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los ensayos clínicos pegfilgrastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Genfilgras® Peg con fármacos quimioterápicos no ha sido evaluada en pacientes. En



modelos animales la administración simultánea de pegfilgrastim y 5-fluoracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha aumentado la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se han investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

La seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterápicos con acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizados estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado ninguna interacción entre pegfilgrastim y cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Genfilgras® Peg debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de Genfilgras® Peg es de 6 mg (una sola jeringa precargada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Genfilgras® Peg en niños y adolescentes. Los datos actualmente disponibles no permiten hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluidos aquellos con enfermedad renal terminal.

Forma de administración

Las inyecciones se deben administrar por vía subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración.

Antes de usar Genfilgras® Peg se debe comprobar visualmente que la solución esté libre de partículas. Solamente se deben inyectar las soluciones que sean transparentes e incoloras.

La agitación excesiva puede producir el agregamiento de pegfilgrastim, haciéndolo biológicamente inactivo.

Dejar que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente antes de inyectarla.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 202002562 emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.1, para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191133346
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191133346

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

3.6.9 SIMPONI® IV

Expediente : 20069677
Radicado : 20201150378
Fecha : 27/08/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada vial de un solo uso contiene 50 mg de Golimumab por 4 mL (o 12.5 mg de Golimumab por mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).

Niños menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se han notificado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), por micobacterias (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. En los pacientes se ha presentado con frecuencia enfermedad diseminada en lugar de localizada. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante que, junto con su enfermedad subyacente, podía predisponerlos a las infecciones.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciar o continuar dicho tratamiento en pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas. En pacientes de riesgo tratados con SIMPONI® se debe sospechar una enfermedad fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Pruebas de antígeno y anticuerpo pueden dar resultados negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico adecuado mientras se realiza un estudio diagnóstico. Si es factible, la decisión de administrar un tratamiento antifúngico empírico se debe realizar consultando

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con un médico experto en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se debe tomar en consideración los riesgos de una infección fúngica grave y los riesgos de un tratamiento antifúngico.

SIMPONI® no debe administrarse en pacientes con infección activa clínicamente importante. Se debe tomar precaución cuando se considera el uso de SIMPONI® en pacientes con infección crónica o con antecedentes de infección recurrente. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen las medidas adecuadas para evitar exponerse a factores potenciales de riesgo de infección.

Tuberculosis

Se deben evaluar en los pacientes los factores de riesgo de tuberculosis (incluyendo contacto cercano con alguna persona con tuberculosis activa) y determinar la existencia de infección tuberculosa latente antes del tratamiento con SIMPONI®. Se debe iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa latente previo al tratamiento con SIMPONI®.

Se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente, y en quienes no se pueda confirmar que hayan recibido un tratamiento adecuado.

Las pruebas para tuberculosis latente pueden dar resultados falso negativo, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, se debe considerar el tratamiento para tuberculosis latente en pacientes que presentan factores de riesgo significativos de tuberculosis a pesar de los resultados negativos en las pruebas de tuberculosis latente. La decisión para iniciar el tratamiento antituberculoso en estos pacientes sólo se debe realizar después de consultar con un médico experto en el tratamiento de la tuberculosis y considerando el riesgo de infección tuberculosa latente y los riesgos del tratamiento antituberculoso.

En pacientes que reciben SIMPONI®, la tuberculosis se ha presentado frecuentemente como enfermedad diseminada o extrapulmonar. Ocurrieron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI® durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Se debe monitorear estrechamente los signos y síntomas de tuberculosis activa en los pacientes que reciben SIMPONI®, incluyendo pacientes que han dado resultado negativo en las pruebas de tuberculosis latente, pacientes con tratamiento de tuberculosis latente o pacientes tratados previamente de infección tuberculosa.

Neoplasias malignas

Se desconoce el papel potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con bloqueadores del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, o cuando se considera continuar el tratamiento en los pacientes que desarrollan neoplasias malignas.

Neoplasias malignas pediátricas

Se han reportado casos posteriores a la comercialización, algunos fatales, de neoplasias malignas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibían agentes bloqueadores del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años de edad) para el tratamiento de Artritis Juvenil Idiopática (JIA), Enfermedad de Crohn u otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los reportes fueron linfomas. Los otros casos representaban diversos tipos de neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas que no son usualmente observados en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían de forma concomitante inmunosupresores como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El papel de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes aún no es claro.

Linfoma

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el periodo controlado de los estudios clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, se han observado más casos de linfoma en los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF en comparación con los pacientes del grupo control. Durante la fase 2 y 3 de los estudios clínicos en AR, APs y EA con SIMPONI®, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con SIMPONI® fue mayor que la esperada en la población general. Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente pacientes con enfermedad muy activa y/o con exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, pueden tener mayor riesgo (varias veces mayor) que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF.

Se han reportado casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con otros agentes bloqueadores del TNF (ver sección Reacciones adversas). Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y es usualmente fatal. Casi todos estos casos han ocurrido en pacientes con Enfermedad de Crohn o con colitis ulcerativa. La mayoría fueron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con un bloqueador del TNF en o previo al diagnóstico. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y SIMPONI®, debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir el riesgo del desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

Leucemia

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en la ausencia del tratamiento con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general de desarrollar leucemia.

Neoplasias malignas distintas al linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 en AR, APs, EA y CU con SIMPONI®, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos con SIMPONI® y el control.

En un ensayo clínico exploratorio donde se evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente severo, más pacientes tratados con SIMPONI® reportaron neoplasias malignas comparado con los pacientes del grupo control (ver sección Reacciones Adversas). Se desconoce la significancia de estos hallazgos.

Displasia/Carcinoma de colon

Se desconoce si el tratamiento con SIMPONI® tiene influencia sobre el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que presentan un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o quienes tuvieron un antecedente de displasia o carcinoma de colon deben someterse a una revisión a intervalos regulares para el diagnóstico de displasia antes de recibir el tratamiento, y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con SIMPONI®, se debe revisar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la continuación del tratamiento.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® (ver sección Reacciones Adversas). Se recomienda exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes, especialmente para aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reactivación del virus de la hepatitis B

Tal y como ocurre con otros medicamentos inmunosupresores, el uso de los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® se ha relacionado con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie). Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con los inmunosupresores, incluyendo SIMPONI®. Para aquellos pacientes que dan resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe evaluar y monitorear adecuadamente a los portadores crónicos de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante varios meses después de la discontinuación del tratamiento con SIMPONI®.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y casos de nueva aparición de ICC con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardíaca, estos deben ser estrechamente monitoreados durante el tratamiento, y se debe discontinuar el tratamiento con SIMPONI® si aparecen síntomas nuevos o se observa el empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardíaca.

Trastornos desmielinizantes

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha relacionado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple (EM) y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Los prescriptores deben tener precaución al considerar el uso de los bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con SIMPONI® si se presentan estos trastornos.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los agentes bloqueadores del TNF, incluido el golimumab, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y los tumores malignos, ya que el TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunes celulares.

Cirugía

La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, puede resultar en la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y, raramente, en el desarrollo de un síndrome tipo lupus (ver sección Reacciones Adversas). Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI® se debe discontinuar el tratamiento.

Administración concomitante de SIMPONI® con anakinra

En estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueador del TNF,

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



etanercept, se han observado infecciones graves y neutropenia, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con este tratamiento combinado, la aparición de toxicidades similares puede resultar también de la combinación de anakinra con otros agentes bloqueadores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda combinar SIMPONI® con anakinra.

Administración concomitante de SIMPONI® con abatacept

En estudios clínicos, la administración concomitante de agentes bloqueadores del TNF y abatacept se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones incluyendo infecciones graves en comparación con la administración sola de los agentes bloqueadores del TNF, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el tratamiento combinado de agentes bloqueadores del TNF y abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® con abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un incremento del riesgo de infección.

Cambio entre terapias biológicas

Cuando se cambia de una terapia biológica a otra, se debe continuar monitoreando a los pacientes, ya que la superposición de la actividad biológica podría incrementar el riesgo de infección.

Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se debe tener precaución en los pacientes tratados con SIMPONI® que tengan citopenias significativas o hayan tenido antecedentes de citopenias significativas. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Vacunas de microorganismos vivos / Agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concomitantemente, a excepción de las vacunas de microorganismos vivos. En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos es limitada. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos tales como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación BCG en la vejiga para el tratamiento de cáncer) podrían causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administren los agentes infecciosos terapéuticos de forma concomitante con SIMPONI®.

Vacunas no-vivas

Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un estudio de fase 3 en APs consiguieron desarrollar una respuesta inmune efectiva de las células B frente a la vacuna antineumocócica polisacárida. Un número similar de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y los que no recibieron SIMPONI® tuvieron por lo



menos un incremento de 2 veces la valoración de los anticuerpos. La proporción de pacientes con respuesta a la vacuna neumocócica fue menor en los pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes control que recibieron MTX en comparación con los pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmune humoral a esta vacuna.

Reacciones alérgicas

Sensibilidad al látex

La funda de la aguja de la jeringa precargada que viene en la pluma autoinyectable/precargada contiene goma seca natural (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas a las personas sensibles al látex.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluida reacción anafiláctica), después de la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de SIMPONI®. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SIMPONI® y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Uso geriátrico

En estudios de fase 3 por vía subcutánea en AR, APs y EA y en estudios de fase 3 por vía intravenosa en AR, no se observaron diferencias generales referentes a las reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron SIMPONI® en comparación con los pacientes más jóvenes. En estudios de fase 3 por vía intravenosa en APs y EA hubo un número de pacientes de 65 años o mayores para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes de 18 y 65 años de edad.

En CU, hubo un número insuficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si ellos responden de forma diferente que los pacientes de 18 a 65 años. Debido a que la incidencia de infecciones es mayor en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al momento de tratar a los ancianos. No hubo pacientes de 65 años o mayores en el estudio de nr Axial SpA.

Reacciones adversas:

A través de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente relacionados con el uso de golimumab en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible de los eventos adversos. No se puede establecer una relación causal con golimumab de forma segura en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Están disponibles datos de seguridad, provenientes de estudios clínicos de fase 2 y 3, de 6161 pacientes tratados con golimumab, incluyendo 3090 pacientes con artritis reumatoide, 634 con artritis psoriásica, 768 con espondilitis anquilosante, 1245 con colitis ulcerativa, 231 con asma severo persistente y 193 con espondiloartritis axial no radiográfica activa (nr Axial SpA).



En general, el perfil de seguridad general fue similar en pacientes que recibieron golimumab por las vías de administración subcutánea o intravenosa.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y las notificadas de la experiencia post-comercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Tabla de las reacciones adversas

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.
Poco frecuentes:	Sepsis, incluyendo shock séptico, pielonefritis
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [[histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
Raras:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia (incluyendo neutropenia), anemia.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, pancitopenia
Raras:	Anemia aplásica, agranulocytosis



Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo
Raras:	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes:	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, cefalea, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos del equilibrio
Raras:	Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Aritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria
Raras:	Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes	Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción
Raras	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial)
Poco frecuentes:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, trastornos gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis
Poco frecuentes:	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Poco frecuentes	Colelitiasis, trastornos hepáticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, erupción, alopecia, dermatitis
Poco frecuentes:	Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria, Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)
Raras	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Raras	Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios	
Raras:	Trastornos vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico
Raras:	Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Fracturas óseas

*: Observado con otros antagonistas del TNF.

Los datos descritos a continuación refleja las reacciones adversas en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 por la vía subcutánea, excepto para reacciones de la administración y elevaciones de las enzimas hepáticas, las cuales incluyen datos de la vía subcutánea e intravenosa. A lo largo de esta sección, la mediana del tiempo de duración del seguimiento

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(aproximadamente 4 años) es generalmente presentada para todos los usos de golimumab. Donde el uso de golimumab se describe por dosis, la mediana del tiempo de duración del seguimiento varía (aproximadamente 2 años para la dosis de 50 mg y aproximadamente de 3 años para la dosis de 100 mg) ya que los pacientes pudieron cambiar entre las dosis.

Infecciones (ver sección Advertencias y precauciones)

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, la infección del tracto respiratorio superior fue la reacción adversa más frecuentemente reportada en 12.6% de los pacientes en el grupo tratado con golimumab (incidencia por paciente-año: 0.61; IC del 95%: 0.55, 0.67) en comparación con el 11.0% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 0.55; IC del 95%: 0.46, 0.64). En el periodo controlado y no controlado de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones del tracto respiratorio superior fue de 0.35 casos (IC del 95%: 0.34, 0.36) para los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, se observaron infecciones en el 23.0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente-año: 1.32; IC del 95%: 1.23, 1.41) en comparación con el 20.2% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 1.22; IC del 95%: 1.09, 1.36). En el periodo controlado y no controlada de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por pacienteaño de las infecciones fue de 0.81 casos (IC del 95%: 0.79, 0.83) para los pacientes tratados con golimumab.

Se observaron infecciones graves en pacientes tratados con golimumab incluyendo sepsis, neumonía, celulitis, abscesos, infecciones oportunistas y tuberculosis. En el período controlado de los estudios en AR, APs, colitis ulcerativa, EA y nr Axial SpA se observaron infecciones graves en el 1.2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1.2% de los pacientes control. La incidencia de infecciones graves por paciente-año de seguimiento en el periodo controlado de los estudios en RA, APs, EA, nr Axial SpA fue 0.07; IC del 95%: 0.05, 0.11 para el grupo tratado con 100 mg de golimumab, 0.03; IC del 95%: 0.01, 0.06 para el grupo tratado con 50 mg de golimumab y 0.04; IC del 95%: 0.02, 0.07 para el grupo placebo. En el período controlado de los estudios en CU con inducción de golimumab, se observaron infecciones graves en el 0.8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1.5% de los pacientes tratados con el control. En el periodo controlado y no controlado de los estudios pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, hubo una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis, en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. La incidencia por paciente-año de todas las infecciones graves fue de 0.04; IC del 95%: 0.04, 0.05 en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab y 0.03; IC del 95%: 0.02, 0.03 en pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Neoplasias malignas (ver sección Advertencias y precauciones)

Linfoma: La incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab durante los estudios pivotaes, fue mayor que la esperada en la población general. En el periodo controlado y no controlado de estos estudios, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por del número pequeño de casos, el diseño de los estudios en fase 3 y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados. La mayoría de linfomas ocurrieron en el Estudio 2 en AR, que incluyó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

Neoplasias malignas distintas al linfoma: En los periodos controlados de los estudios pivotaes, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos tratados con golimumab y con el control. Durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias malignas



distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar al de la población en general. En un ensayo clínico exploratorio donde se incluyó a pacientes con asma severa persistente, más pacientes tratados con golimumab presentaron neoplasias malignas en comparación con los pacientes control. Se desconoce la significancia de estos hallazgos en la población con asma.

Se desconoce el rol potencial del tratamiento con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias malignas.

Trastornos desmielinizantes (ver sección Advertencias y precauciones)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de desmielinización en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el número pequeño de casos, el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Incremento de las enzimas hepáticas

En los periodos controlados de los estudios pivotaes en AR y APs se produjo un leve incremento de la ALT [>1 y <3 x límite superior de la normalidad (LSN)] en una proporción similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (22.1% al 27.4% de los pacientes); en los estudios en EA y nr Axial SpA, más pacientes tratados con golimumab (26.9%) que los pacientes control (10.6%) presentaron leve incremento de la ALT. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años, la incidencia del leve incremento de la ALT fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjo leve incremento de la ALT (>1 y <3 x LSN) en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (7.8% a 6.9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con leve incremento de la ALT fue 24.7% en los pacientes que recibieron golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en AR y EA, los incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fueron poco frecuentes y se observaron más en pacientes tratados con golimumab (0.4% al 0.9%) que en los pacientes control (0.0%). Esta tendencia no fue observada en la población con APs. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de hasta 5 años, la incidencia del incremento de la ALT ≥ 5 x LSN fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. La mayoría de estos incrementos fueron asintomáticos. No se reportaron casos en los periodos controlados y no controlados del estudio en nr Axial SpA (hasta por 1 año).

En los periodos controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjeron incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo (0.3% a 1.0%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fue 0.8% en los pacientes que recibieron golimumab.

En los estudios pivotaes por vía IV, los incrementos de las enzimas hepáticas fueron comparables a los observados en los estudios por vía subcutánea con las siguientes excepciones:



En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones leves de ALT (> 1 y < 3 x LSN) en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (34%) que en los pacientes control (26%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 y < 5 LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (2.9%) que en los pacientes control (0.4%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía intravenosa de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 5 x LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (1.7%) que en los pacientes control (0.4%).

Reacciones en el lugar de la inyección

En los periodos controlados de los estudios pivotaes, el 5.4% de los pacientes tratados con golimumab tuvieron reacciones en el lugar de la inyección en comparación con el 2.0% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas y la manifestación más frecuente fue eritema en el lugar de la inyección.

En los periodos controlados de los estudios pivotaes por vía IV el 0.2% de los sujetos tratados con placebo y el 2.8% de los sujetos tratados con golimumab tuvieron una reacción debido a la infusión. Las reacciones más comunes a la infusión fueron erupción y dolor de cabeza. No se reportaron reacciones graves por la infusión.

En los estudios controlados de fase 2 y/o 3 en AR, APs, EA, nr Axial SpA, asma severo persistente y en estudios de fase 2/3 en CU, ningún paciente tratado con golimumab desarrolló reacciones anafilácticas que se consideren relacionadas a golimumab.

Anticuerpos antinucleares (ANA) / anticuerpos anti-ADN de doble cadena (dsDNA)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes hasta el año de seguimiento, el 3.5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2.3% de los pacientes control tuvieron resultados positivos para ANA de nueva aparición (títulos de 1:160 o mayor). La frecuencia de los anticuerpos anti-dsDNA al año de seguimiento en los pacientes que en el estado basal dieron resultados negativos para anti-dsDNA fue 1.1%.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con SIMPONI®.

Uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas

No se recomienda combinar SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®, incluyendo anakinra y abatacept.

Vacunas de microorganismos vivos/Agentes infecciosos terapéuticos

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos concomitantemente con SIMPONI®.

No se debe administrar los agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con SIMPONI®.

Metotrexato

No se ha observado efectos significativos de metotrexato sobre la depuración de SIMPONI® IV administrado por vía intravenosa. Después de la administración subcutánea, el uso concomitante de metotrexato causó un incremento de las concentraciones mínimas en estado estacionario de SIMPONI® en pacientes con AR, APs o EA. Sin embargo, los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de SIMPONI® ni de metotrexato.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

SIMPONI® se administra mediante inyección subcutánea y SIMPONI® IV se administra mediante infusión intravenosa.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del cambio entre las formulaciones de administración intravenosa y subcutánea.

Dosis – Adultos

Artritis reumatoide

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, en el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Artritis psoriásica

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondilitis anquilosante

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Colitis ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea, seguidos por 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas (ver sección Propiedades farmacodinámicas).



Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg

200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Método de administración

SIMPONI® y SIMPONI® IV deben utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico.

Inyección subcutánea

Después de recibir entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoinyectarse SIMPONI®, si el médico determina que es lo adecuado y con el seguimiento médico necesario.

Al momento de la administración, si se requieren múltiples inyecciones, las inyecciones deben ser administradas en diferentes partes del cuerpo (Ver Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®). Las instrucciones completas para la administración de SIMPONI® se proporcionan en las secciones “Instrucciones de uso, manejo y disposición” y la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la cantidad completa de SIMPONI® según las instrucciones descritas en la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”.

Infusión intravenosa

La infusión intravenosa de SIMPONI® IV debe ser administrada por profesionales de la salud cuidadosamente entrenados para detectar cualquier evento relacionado con la infusión.

Las instrucciones completas para la infusión intravenosa de SIMPONI® se proporciona en la sección “Instrucciones de uso, manejo y disposición”.

Poblaciones especiales

Pediátricos

La seguridad y la eficacia de SIMPONI® no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 18 años; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Personas mayores (65 años de edad y mayores)

No se requiere ajuste de la dosis para los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios específicos con SIMPONI® en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20201150378
- Información para prescribir CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20201150378

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

3.6.10 ENTEROGERMINA PLUS

Expediente : 20078798
Radicado : 20201150751
Fecha : 27/08/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 4000 millones de unidades de Esporas de *Bacillus clausii*

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.
Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave. ENTEROGERMINA® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre el uso de probióticos, incluido ENTEROGERMINA, en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante el embarazo. ENTEROGERMINA se debe usar durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el feto.

Lactancia

Se dispone de datos limitados sobre la presencia de ENTEROGERMINA en la leche materna, la producción de leche, o los efectos en el lactante amamantado. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante la lactancia. ENTEROGERMINA se debe usar durante la lactancia únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el niño amamantado.

Reacciones adversas:

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

- Infantes y niños: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día).
- Adultos: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de *Bacillus clausii* al día).

Ingerir el contenido del frasco directamente o diluirlo en agua o en otras bebidas (ej. Leche, té o jugo de naranja).

Condición de venta: Venta libre

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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCSI V3 LRC 12- Marzo - 2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201150751
- Información para prescribir Versión CCSI V3 LRC 12- Marzo – 2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201150751

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

3.6.11 KOGENATE® FS 500UI

Expediente : 19947689
Radicado : 20201151474 / 20201153263
Fecha : 01/09/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor Antihemofílico Recombinado (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

- Muy Frecuentes: ≥ 10%
- Frecuentes: ≥ 1% a < 10% (>1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes: ≥ 0.1% a < 1% (>1/1,000 a <1/100)
- Infrecuentes: ≥ 0.01% a < 0.1% (>1/10,000 a <1/1,000)

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		<i>Formación de inhibidores del factor VIII</i> <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				<i>Reacción febril relacionada con la infusión</i>
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				<i>Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)</i>
Trastornos del sistema nervioso				
				<i>Disgeusia</i>

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaríngeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas Traumatismo en la Cabeza		
Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas inicialmente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201151474
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201151474

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

3.6.12. Ig VENA 1 g/20 mL

Expediente : 19945794
Radicado : 20201156705
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Kedrion S.A.S

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ig VENA se utiliza para:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
 - Inmunodeficiencia variable común
 - Inmunodeficiencia severa combinada
 - Síndrome de Wiskott Aldrich
 - Mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en adultos

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteíнемia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglucemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglucemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.

Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas
Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
Dolor muscular
Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Meningitis no infecciosa



Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
Estado de confusión
Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
Vómito, diarrea, dolor abdominal
Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
Falla renal repentina
Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglucemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglucemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ig VENA es para niños y adultos

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

En el caso del tratamiento reconstitutivo puede que sea necesario personalizar la dosis para cada paciente en función de la farmacocinética y la respuesta clínica.

Las siguientes pautas posológicas se facilitan como referencia:

-Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

La pauta posológica debe lograr una concentración mínima de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de 4-6 g/l. Se necesitan de tres a seis meses tras el inicio del tratamiento para que se produzca el equilibrio.

La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg seguida de 0,2 g/kg como mínimo cada tres semanas. La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de 6 g/l es de aproximadamente 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de administración una vez alcanzado el equilibrio estacionario varía de 2 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se deben medir para ajustar la dosis y el intervalo de administración.

-Tratamiento reconstitutivo en caso de mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; tratamiento reconstitutivo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

-Purpura trombocitopenia idiopática

Para tratar una crisis, se deben administrar 0,8-1,0 g/Kg el primer día. Esta dosis se puede repetir una vez al cabo de 3 días o bien se pueden administrar 0,4 g/Kg al día durante un periodo de dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

- Síndrome de Guillain Barre

0,4 g/kg/día durante un periodo de tres a siete días.

-Enfermedad de Kawasaki

Se deben administrar 1,6-2,0 g/Kg en dosis divididas durante un periodo de dos a cinco días o 2,0 g/Kg como dosis única. Los pacientes deben recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

-Miastenia grave

Se deben administrar 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico

-Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal se puede utilizar como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de las infecciones y la profilaxis frente al rechazo inverso, la dosis se puede adaptar individualmente. La dosis inicial es por lo general de 0,5 g/Kg/semana y se empieza a administrar siete días antes del trasplante hasta tres meses después del trasplante.



En caso de observar una ausencia persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0,5 g/Kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos vuelva a ser normal.

-Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg durante cuatro días consecutivos; se recomienda administrar la dosis inicial cada 3 – 4 semanas hasta que se logre el beneficio máximo.

Mantenimiento de la dosis: a definir por el médico tratante; se recomienda que una vez se logre el beneficio máximo, la dosis se reduzca y la frecuencia de administración se ajuste hasta que la dosis de mantenimiento efectiva más baja sea identificada.

La dosis inicial ha demostrado tolerancia por hasta 7 ciclos de tratamiento consecutivos realizados durante un período de 6 meses.

Las dosis recomendadas son resumidas en la siguiente tabla:

INDICACIÓN	Dosis	Frecuencia de inyecciones
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia primaria.	Dosis inicial 0.4 -0.8 g/ Kg a partir de entonces	Cada 2 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L. Cada 3 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L.
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia secundaria. Niños con SIDA	0.2 -0.8 g/ Kg 0.2 -0.4 g/ Kg 0.2 -0.4 g/ Kg	Cada 3 -4 semanas
Immunodulación Púrpura trombocitopenia idiopática Síndrome de Guillan Barre Enfermedad de Kawasaki	0.8- 1 g/kg o 0.4 g/kg/d 0.4 g/kg/d 1.6- 2 g/kg o 2 g/kg	El día 1 con posibilidad de repetición después de 3 días. Durante 2 a 5 días Durante 3 a 7 días En varias dosis durante 2 a 5 días junto con ácido acetilsalicílico En una dosis junto con ácido acetilsalicílico
Miastenia grave	0.4 g/kg/d	Durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico
Alotrasplante de médula ósea: Tratamiento de infecciones y profilaxis del rechazo inverso	0.5 g/kg	Cada semana desde el día 7 hasta tres meses después del trasplante.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ausencia persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/Kg	Cada mes hasta recuperar el nivel normal de anticuerpos
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)*	- dosis inicial: 2 g/kg - dosis de mantenimiento	En 4 días consecutivos cada 3-4 semanas Ajustar de acuerdo con las necesidades del paciente, ver arriba

*La dosis se basa en la dosis utilizada en los estudios clínicos realizados con Ig VENA.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações 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. 20201156705

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

3.6.13. Ig VENA 2,5 g/50 ml

Expediente : 19945795
Radicado : 20201159693
Fecha : 08/09/2020
Interesado : Kedrion S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Ig VENA se utiliza para:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas
 - Inmunodeficiencia variable común
 - Inmunodeficiencia severa combinada
 - Síndrome de Wiskott Aldrich
 - Mieloma o leucemia linfocítica con hipogammaglobulinemia severa secundaria e infecciones recurrentes
- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) en adultos

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteíнемia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglucemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglucemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.

Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.
Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas
Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
Dolor muscular
Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Meningitis no infecciosa
Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
Estado de confusión
Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad
Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
Vómito, diarrea, dolor abdominal
Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
Falla renal repentina
Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteíнемia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglucemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglucemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ig VENA es para niños y adultos

Posología

La dosis y pauta posológica dependen de la indicación.

En el caso del tratamiento reconstitutivo puede que sea necesario personalizar la dosis para cada paciente en función de la farmacocinética y la respuesta clínica.

Las siguientes pautas posológicas se facilitan como referencia:

-Tratamiento reconstitutivo en síndromes de inmunodeficiencia primaria

La pauta posológica debe lograr una concentración mínima de IgG (medida antes de la siguiente infusión) de 4-6 g/l. Se necesitan de tres a seis meses tras el inicio del tratamiento para que se produzca el equilibrio.

La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg seguida de 0,2 g/kg como mínimo cada tres semanas. La dosis necesaria para alcanzar una concentración mínima de 6 g/l es de aproximadamente 0,2-0,8 g/kg/mes. El intervalo de administración una vez alcanzado el equilibrio estacionario varía de 2 a 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se deben medir para ajustar la dosis y el intervalo de administración.

-Tratamiento reconstitutivo en caso de mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes; tratamiento reconstitutivo en niños con SIDA e infecciones recurrentes

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

-Purpura trombocitopenia idiopática

Para tratar una crisis, se deben administrar 0,8-1,0 g/Kg el primer día. Esta dosis se puede repetir una vez al cabo de 3 días o bien se pueden administrar 0,4 g/Kg al día durante un periodo de dos a cinco días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída.

-Síndrome de Guillain Barre

0,4 g/kg/día durante un periodo de tres a siete días.

-Enfermedad de Kawasaki

Se deben administrar 1,6-2,0 g/Kg en dosis divididas durante un periodo de dos a cinco días o 2,0 g/Kg como dosis única. Los pacientes deben recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

-Miastenia grave

Se deben administrar 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico

-Alotrasplante de médula ósea

El tratamiento con inmunoglobulina humana normal se puede utilizar como parte del régimen de acondicionamiento y después del trasplante. Para el tratamiento de las infecciones y la profilaxis frente al rechazo inverso, la dosis se puede adaptar individualmente. La dosis inicial es por lo general de 0,5 g/Kg/semana y se empieza a administrar siete días antes del trasplante hasta tres meses después del trasplante.



En caso de observar una ausencia persistente de producción de anticuerpos, se recomienda una dosis de 0,5 g/Kg/mes hasta que el nivel de anticuerpos vuelva a ser normal.

-Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)

Dosis inicial: 2 g/kg durante cuatro días consecutivos; se recomienda administrar la dosis inicial cada 3 – 4 semanas hasta que se logre el beneficio máximo.

Mantenimiento de la dosis: a definir por el médico tratante; se recomienda que una vez se logre el beneficio máximo, la dosis se reduzca y la frecuencia de administración se ajuste hasta que la dosis de mantenimiento efectiva más baja sea identificada.

La dosis inicial ha demostrado tolerancia por hasta 7 ciclos de tratamiento consecutivos realizados durante un período de 6 meses.

Las dosis recomendadas son resumidas en la siguiente tabla:

INDICACIÓN	Dosis	Frecuencia de inyecciones
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia primaria.	Dosis inicial 0.4 -0.8 g/ Kg a partir de entonces	Cada 2 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L. Cada 3 -4 semanas hasta obtener una concentración mínima de IgG de 4-6g/L.
Tratamiento reconstitutivo en caso de inmunodeficiencia secundaria. Niños con SIDA	0.2 -0.8 g/ Kg 0.2 -0.4 g/ Kg 0.2 -0.4 g/ Kg	Cada 3 -4 semanas
Immunodulación Púrpura trombocitopenia idiopática Síndrome de Guillan Barre Enfermedad de Kawasaki	0.8- 1 g/kg o 0.4 g/kg/d 0.4 g/kg/d 1.6- 2 g/kg o 2 g/kg	El día 1 con posibilidad de repetición después de 3 días. Durante 2 a 5 días Durante 3 a 7 días En varias dosis durante 2 a 5 días junto con ácido acetilsalicílico En una dosis junto con ácido acetilsalicílico
Miastenia grave	0.4 g/kg/d	Durante 5 días consecutivos en las fases críticas no compensadas suficientemente por el tratamiento específico
Alotrasplante de médula ósea: Tratamiento de infecciones y profilaxis del rechazo inverso	0.5 g/kg	Cada semana desde el día 7 hasta tres meses después del trasplante.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ausencia persistente de producción de anticuerpos	0.5 g/Kg	Cada mes hasta recuperar el nivel normal de anticuerpos
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)*	- dosis inicial: 2 g/kg - dosis de mantenimiento	En 4 días consecutivos cada 3-4 semanas Ajustar de acuerdo con las necesidades del paciente, ver arriba

*La dosis se basa en la dosis utilizada en los estudios clínicos realizados con Ig VENA.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Evaluación farmacológica
Inserto allegado mediante Radicado No. 20201159693

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

3.6.14. BRONCHO VAXOM NIÑOS SOBRES

Expediente : 19942558
Radicado : 20201157118
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada sobre contiene 3,5 mg de Liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenza*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Neisseria catarrhalis*

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Immunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Precauciones y advertencias:



Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños de 6 meses a 12 años:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 sobre de Broncho-Vaxom®

Niños en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 sobre por día de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.

Uso en poblaciones especiales:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponibles datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

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

3.6.15 KOGENATE® FS 1000UI

Expediente : 19947690
Radicado : 20201149824 / 20201153259
Fecha : 01/09/2020
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

Kogenate® no contiene factor de Von Willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de Von Willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una



reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)



Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.



Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastrointestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaríngeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)</p>	<p>~ 100%</p>	<p>a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas</p>
		<p>iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.</p>

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

- Venta con fórmula médica
- Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201151474
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201151474

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

3.6.16 BRONCHO VAXOM CAPSULAS

Expediente : 5581
Radicado : 20201157170
Fecha : 04/09/2020
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.
Composición:

Cada cápsula dura contiene 7 mg de Liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Neisseria catarrhalis*

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Immunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema nervioso
Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Común: tos.

Trastornos gastrointestinales
Común: diarrea, dolor abdominal.
No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Común: sarpullido.
No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
No común: fatiga, edema periférico.
Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.
En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 cápsula diaria en ayunas durante 10 días consecutivo al mes durante un periodo total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 31.03.2020 allegado mediante radicado No. 20201157170

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

3.6.17 BRONCHO VAXOM NIÑOS

Expediente : 24275
Radicado : 20201157838

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 07/09/2020
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 3,5 mg de liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *sanguinis (viridans)*, *Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis*

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Inmunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pediatría (Niños de 6 meses a 12 años):

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación:

1 cápsula diaria de Broncho- Vaxom®

Niños en ayunas durante 10 días consecutivo al mes durante un periodo total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria de Broncho- Vaxom®

Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Nota: en caso de que el niño tenga dificultad en tragar la cápsula, esta puede abrirse y verter su contenido en una bebida (agua, zumo de fruta, leche, etc.). En este caso los sobres están mejor adaptados a la utilización en pediatría.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 31.03.2020 allegado mediante radicado No. 20201157838

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

3.6.18 TYPHIM VI

Expediente : 41360
Radicado : 20201159937
Fecha : 09/09/2020
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 25 mcg de Polisacarido capsular VI purificado de Salmonella Typhi cepa Ty2

Forma farmacéutica: Solución inyectable



Indicaciones:

Este medicamento es una vacuna recomendada para la prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años. Typhim VI está destinada a los viajeros que se dirigen a zonas de endemia, los emigrantes, el personal de salud y los militares.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o alguno de los excipientes, o al formaldehído (que puede estar presente en cada dosis como restos debido a su uso durante la fabricación). Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda.

Precauciones y advertencias:

No inyectar por vía intravascular:

Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la *Salmonella typhi* pero no ofrece protección contra las bacterias *Salmonella paratyphi A* o *B* ni contra salmonellas no tifoideas.

En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos.

La inmunogenicidad de Typhim VI puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En los sujetos que sufren trombocitopenia o trastornos de coagulación, la inyección se realizará por vía subcutánea. Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso, raro, de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación son las encontradas en estudios clínicos (análisis combinado) y en la experiencia adquirida tras la comercialización por todo el mundo. El análisis combinado se realizó en 6 estudios recientes para los que el estándar de recolección de datos de seguridad fue similar y recopilaba los datos de 1532 sujetos (97 niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y 1435 adultos).

En cada clase de sistema de órganos, los eventos adversos se clasifican por su frecuencia, las reacciones más frecuentes en primer lugar según la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10\ 000$), incluyendo los casos aislados; Frecuencia indeterminada (no puede estimarse en base a los datos disponibles).

La tabla a continuación resume las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de cualquier dosis de TYPHIM Vi en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y en adultos.



Reacciones adversas	Niños y adolescentes 2 -17 años (N=97)	Adultos ≥ 18 años (N=1435)
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones anafilácticas, anafilactoides, incluyendo choque		Indeterminado*
Enfermedad sérica		Indeterminado*
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope vasovagal en respuesta a la inyección		Indeterminado*
Cefaleas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Asma		Indeterminado*
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas		Indeterminado*
Vómitos		Indeterminado*
Diarreas		Indeterminado*
Dolores abdominales		Indeterminado*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacciones de tipo alérgico como prurito, erupciones, urticaria		Indeterminado*
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos		
Artralgia		Indeterminado*
Mialgia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección		Muy frecuentes
Eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito en el lugar de la inyección	-	Poco frecuente
Hinchazón / edema / induración en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Malestar	Frecuentes	Muy frecuentes
Fiebre	Frecuentes	-
Fatiga / astenia	Frecuentes	Muy frecuentes

*informadas durante la vigilancia posterior a la comercialización

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefaleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefaleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Esta vacuna puede asociarse a otras vacunas usuales durante una misma sesión de vacunación (hepatitis A, fiebre amarilla, difteria, tétanos, poliomielitis, rabia, meningitis A + C y hepatitis B), usando lugares de inyección diferentes.

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Reservado al adulto y al niño mayor de 2 años.

Una sola inyección asegura la protección. Si se mantiene la exposición al riesgo, se practicará una revacunación cada 3 años.

El esquema de vacunación es el mismo en el niño y en el adulto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3 allegado mediante radicado No. 20201159937
- Información para prescribir versión 18/Jun/2014 allegado mediante radicado No. 20201159937

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

3.6.19 TOUJEO

Expediente : 20082633
Radicado : 20201162960
Fecha : 11/09/2020
Interesado : Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada mL de solución para inyección contiene 10.91 mg de Insulina Glargina equivalente a 300 U de Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la Diabetes Mellitus en adultos

Contraindicaciones:

No debe usarse en pacientes con hipersensibilidad a insulina glargina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y Advertencias:

General:

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La terapia de insulina por lo general necesita d habilidades adecuadas de autocontrol de la diabetes, lo que incluye el monitoreo de la glucosa, una técnica adecuada de inyección y manejo de la hipo e hiperglucemia. Los pacientes deben ser instruidos sobre estos procedimientos de autocontrol. Además, los pacientes deben ser instruidos sobre cómo manejar situaciones especiales, como la administración de una dosis inadecuada de insulina o su omisión, la administración inadvertida de una dosis aumentada de insulina, ingesta alimentaria inadecuada o la omisión de comidas. El grado en el cual el paciente se involucra en el control de su diabetes es variable y generalmente es determinado por el médico.

El tratamiento con insulina requiere una atención constante a la posibilidad de hiper o hipoglucemia. Los pacientes y sus familiares deben conocer qué pasos seguir si ocurre o se sospecha hiperglucemia o hipoglucemia y deben saber cuándo informárselo al médico.

En caso de un control insuficiente de la glucosa o de una tendencia a episodios hiper o hipoglucémicos, se deberá revisar el cumplimiento del paciente con el régimen de insulina prescrito, los lugares de inyección y las técnicas adecuadas de inyección, el manejo de los dispositivos de inyección y el resto de los factores relevantes antes de considerar el ajuste de la dosis.

• Hipoglucemia:

El momento del caso de hipoglucemia depende de los perfiles de acción de los productos de insulina usados y, por lo tanto, puede alterarse al cambiarse los regímenes de tratamiento.

Al igual que con todos los productos de insulina, debe prestarse una atención particular, y es aconsejable reforzar el monitoreo de la glucemia, en el caso de pacientes cuyas secuelas derivadas de episodios hipoglucémicos podrían ser de una relevancia clínica destacada. Un ejemplo de esto pueden ser pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos sanguíneos que riegan el cerebro (riesgo de complicaciones cardiacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no se tratan con fotocoagulación (riesgo de amaurosis temporal tras la hipoglucemia).

No obstante, bajo ciertas condiciones, al igual que para todos los productos de insulina, pueden cambiar los síntomas de aviso de la hipoglucemia, ser menos marcados o estar ausentes, por ejemplo:

- Si mejora notablemente el control glucémico
- Si la hipoglucemia se está desarrollando gradualmente
- En pacientes de edad avanzada
- Cuando está presente una neuropatía autónoma
- En pacientes con antecedentes de larga data de diabetes
- En pacientes que padecen una enfermedad psiquiátrica
- En pacientes que reciben un tratamiento concomitante con otros fármacos específicos (consulte la Sección Interacciones).

Tales situaciones pueden llevar a una hipoglucemia grave (y, posiblemente, a la pérdida de la consciencia) antes de que el paciente se dé cuenta de la hipoglucemia.

El efecto prolongado de Toujeo® por vía subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glicosilada, se debe considerar la posibilidad de episodios de hipoglucemia recurrentes y no reconocidos (especialmente nocturnos).



Para reducir el riesgo de hipoglucemia, son esenciales el cumplimiento del paciente con la posología y régimen dietético, la administración correcta de la insulina y la atención a los síntomas de hipoglucemia.

La presencia de factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia necesita en particular de un monitoreo estrecho y puede necesitar de ajustes de dosis. Entre estos factores están:

- Cambio en el área de inyección
- Aumento de la sensibilidad de insulina (por ejemplo, al eliminar factores de estrés)
- Ejercicio físico aumentado, prolongado o inusual
- Enfermedad intercurrente (por ejemplo, vómito, diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Consumo de alcohol
- Algunas enfermedades endocrinas no compensadas
- Tratamiento concomitante con algunos medicamentos

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Usualmente la hipoglucemia puede corregirse mediante la ingesta inmediata de glucosa. Para que esta acción correctiva inicial pueda tomarse inmediatamente, los pacientes deben llevar consigo como mínimo 20 gramos de carbohidratos todo el tiempo.

- Enfermedad inter-recurrente

La enfermedad inter-recurrente necesita de un monitoreo metabólico reforzado. En muchos casos, se indican las pruebas de orina para cetonas y, a menudo, es necesario ajustar la dosis de insulina. Muchas veces disminuye la necesidad de insulina. En los pacientes con diabetes tipo 1, se debe mantener el suministro de carbohidratos incluso si los pacientes solo pueden ingerir poca o ninguna comida o está vomitando, etc.; en los pacientes con diabetes tipo 1, nunca debe retirarse la insulina por completo.

- Prevención de errores de administración

Siempre debe verificarse la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar errores de administración entre Toujeo® y otras insulinas. Se han notificado errores de administración en los cuales se han administrado accidentalmente otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en vez de insulinas de acción prolongada.

Para evitar errores de posología y sobredosis potenciales, también se les debe orientar a los pacientes que nunca usen una jeringa para retirar Toujeo® de la pluma precargada SoloStar hacia una jeringa.

También se les debe orientar a los pacientes que no reutilicen agujas. Antes de cada inyección debe colocarse una nueva aguja estéril. La reutilización de agujas aumenta el riesgo del bloqueo de la aguja, lo que puede causar la administración de una dosis inferior o superior. En caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en el Paso 3 de las Instrucciones de Uso de Toujeo® SoloStar.

Al igual que con todas las plumas de insulina, los pacientes tienen que verificar visualmente el número de unidades seleccionadas en el contador de dosis de la pluma. Los pacientes ciegos o deficientes visuales deben recibir instrucciones para obtener ayuda o asistencia



de otra persona con buena visión y que haya sido entrenada en el uso del dispositivo de insulina.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se han observado durante estudios clínicos realizados con TOUJEO® y durante la experiencia clínica con insulina glargina 100 U/ml.

Se usa la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS, cuando corresponde:

Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

- Hipoglucemia

La hipoglucemia, en general la reacción adversa más frecuente de la terapia de insulina, puede ocurrir si la dosis de insulina es muy alta en relación con la necesidad de insulina.

Al igual que con todas las insulinas, los ataques hipoglucémicos graves, especialmente si son recurrentes, pueden llevar a daño neurológico grave. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden ser una amenaza a la vida.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. Generalmente, mientras mayor y más rápida es la disminución de la glucemia, es más destacable el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Para la incidencia de hipoglucemia en ensayos clínicos, consulte la tabla en la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos.

- Ojos

Un cambio acentuado del control glucémico puede provocar trastornos visuales temporales, debido a la alteración temporal de la turgencia e índice de refracción del cristalino.

La mejora a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. No obstante, al igual que para todos los regímenes de insulina, la intensificación de la terapia de insulina con mejora abrupta del control glucémico puede estar asociada con el empeoramiento temporal de la retinopatía diabética.

En pacientes con retinopatía proliferativa, en particular si no son tratados con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden llevar a amaurosis temporal.

Consulte la sección de Eficacia Clínica / Estudios Clínicos para información adicional sobre los resultados del estudio de retinopatía.

- Lipodistrofia

Al igual que con cualquier otra terapia de insulina, puede ocurrir lipodistrofia en el lugar de la inyección y retrasar la absorción de insulina. En los estudios clínicos, con regímenes que incluían insulina glargina, se observó lipohipertrofia en del 1 al 2% de los pacientes, mientras que lipoatrofia fue poco frecuente. La rotación continua del lugar de la inyección en un área dada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

- Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas en el lugar de la inyección

Al igual que con cualquier terapia de insulina, estas reacciones incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. En los estudios clínicos de TOUJEO® en



pacientes adultos, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección en general fue similar en los pacientes tratados con TOUJEO® (2,5%) y en los pacientes tratados con LANTUS® (2,8%). La mayoría de las reacciones menores a la insulina se resuelven habitualmente de unos pocos días hasta unas pocas semanas.

Alergia sistémica

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato son raras. Tales reacciones a la insulina (incluida la insulina glargina) o a los excipientes pueden, por ejemplo, asociarse con reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo e hipotensión y choque anafiláctico y pueden constituir una amenaza a la vida.

- Otras reacciones

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos antiinsulina. En estudios clínicos comparando TOUJEO® y LANTUS®, se observaron frecuencias semejantes de anticuerpos antiinsulina en ambos grupos de tratamiento. Al igual que con todas las insulinas, en casos raros, la presencia de tales anticuerpos antiinsulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

La insulina, en algunos casos raros, puede causar retención de sodio y edema, en particular si el control metabólico anteriormente insuficiente se mejora mediante una terapia de insulina intensificada.

- Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Toujeo® se ha demostrado en un estudio clínico en pacientes pediátricos ≥ 6 años y adolescentes < 18 años. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no indican diferencias con respecto a la experiencia en la población general con diabetes.

Interacciones:

Un número de sustancias que afecta el metabolismo de la glucosa y pueden necesitar de ajuste en la dosis de insulina y, en especial, de un monitoreo estrecho.

A continuación se encuentran ejemplos de sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante y la susceptibilidad a la hipoglucemia:

Productos anti-hiperglucémicos, inhibidores de la ECA, salicilatos, disopiramida; fibratos; fluoxetina, inhibidores de la MAO; pentoxifilina; propoxifeno; antibióticos sulfonamidas.

A continuación se encuentran ejemplos de sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante:

Corticosteroides; danazol; diazóxido; diuréticos; agentes simpatomiméticos (como la adrenalina, salbutamol, terbutalina); glucagón; isoniacida; derivados de la fenotiazina; somatropina; hormonas tiroideas; estrógenos, progestágenos (por ejemplo, en los anticonceptivos orales), inhibidores de proteasas y medicamentos antipsicóticos atípicos (por ejemplo, olanzapina y clozapina).

Los betabloqueadores, la clonidina, las sales de litio y el alcohol pueden potenciar o bien debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede causar hipoglucemia, la cual puede a veces venir seguida de hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpatolíticos como los betabloqueadores, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden reducirse o estar ausente.



Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

General:

La insulina glargina 300 U/mL (Toujeo®) es un producto análogo recombinante de la insulina humana de acción prolongada.

Estas unidades son exclusivamente de Toujeo® y no son las mismas que las Unidades Internacionales, ni las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Toujeo® exhibe un perfil hipoglucemiante más prolongado y constante que Lantus.

Toujeo® se administra por vía subcutánea.

Toujeo® se administra una vez al día, en cualquier hora del día, de preferencia siempre a la misma hora de cada día.

Toujeo® permite una mayor flexibilidad en la administración una vez por día. En caso necesario, los pacientes pueden administrarse sus inyecciones hasta 3 horas antes o después de su hora habitual de administración.

Los niveles de glucemia deseados, así como las dosis y horario de los medicamentos anti-hiperglucémicos deben determinarse y ajustarse individualmente.

Se podría necesitar ajuste de dosis, por ejemplo, si hubiera alteración del peso o estilo de vida del paciente, si hubiera un cambio en el horario de la dosis de insulina o si surgieran otras circunstancias que aumentasen la susceptibilidad a hipo o hiperglucemia. Toda alteración de la dosis de insulina debe realizarse cuidadosamente y exclusivamente bajo supervisión médica.

Toujeo® no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. El tratamiento preferido es una inyección intravenosa de insulina de acción corta.

Para todos los pacientes con diabetes se recomienda el monitoreo de la glucemia.

- Inicio de Toujeo®

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1:

Toujeo® debe usarse una vez al día con la insulina a la hora de comer y necesita de ajustes individuales de dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2:

La dosis inicial recomendada es de 0,2 U/kg una vez al día, seguida de ajustes individuales de la posología.

- Cambio de Lantus (insulina glargina 100 U/ml) u otras insulinas básicas a Toujeo®

Al cambiar de un régimen de tratamiento con un producto de insulina de acción intermedia u otro de acción prolongada a un régimen con Toujeo®, será necesario ajustar la cantidad y horario del producto análogo de insulina de acción corta o rápida o de la dosis de cualquier fármaco anti-hiperglucémico.

- El cambio de productos de insulina básica una vez al día a Toujeo® una vez al día puede hacerse unidad por unidad con base en la dosis anterior de insulina básica.



- Al realizarse el cambio de productos de insulina básica dos veces al día a Toujeo® una vez al día, la dosis inicial recomendada de Toujeo® es del 80% de la dosis diaria total de la insulina básica que se está abandonando.

Se recomienda un programa de monitoreo metabólico estrecho bajo supervisión médica durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes. Al igual que para todos los análogos de insulina, esto es particularmente cierto para pacientes que necesiten elevadas dosis de insulina debido a anticuerpos antiinsulina humana, los cuales pueden presentar una mejora destacable de la respuesta a insulina al utilizar insulina glargina.

Al mejorar el control metabólico y, como resultado, aumentar la sensibilidad a insulina (disminución de las necesidades de insulina) pueden necesitarse ajustes posteriores de las dosis de Toujeo® y otros productos de insulina o fármacos anti-hiperglucémicos no insulínicos en el régimen de tratamiento.

- Cambio de Toujeo® a insulinas básicas 100 U/ml

Se recomienda supervisión médica con un programa de monitoreo estrecho durante el cambio y en las semanas iniciales subsiguientes.

Consulte la información de prescripción del producto al cual el paciente se está cambiando.

- Mezcla, dilución

Toujeo® no debe mezclarse con ningún otro producto de insulina. La mezcla altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo® y provoca precipitación.

Toujeo® no debe diluirse. La dilución altera el perfil de acción/tiempo de Toujeo®.

Poblaciones Especiales:

Poblaciones Especiales

Niños

Toujeo® se puede utilizar en pacientes pediátricos a partir de los 6 años. Al cambiar de insulina basal a Toujeo®, la reducción de la dosis de insulina basal y en bolo debe considerarse de forma individual, para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

La seguridad y eficacia de TOUJEO® no se han establecido en pacientes pediátricos (menores de 6 años de edad).

Personas de edad avanzada:

Toujeo® puede usarse en pacientes de edad avanzada. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede llevar a una disminución constante de la necesidad de insulina.

Insuficiencia renal:

Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.

En pacientes con insuficiencia renal, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

Insuficiencia hepática:

Toujeo® puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática. Se recomienda un monitoreo estrecho de la glucosa y la dosis de insulina debe ajustarse de manera individual.



En pacientes con insuficiencia hepática, puede haber disminución de la necesidad de insulina debido a la reducción de la capacidad gluconeogénica y del metabolismo de la insulina.

Administración:

Toujeo® se administra mediante una inyección en el tejido subcutáneo.

Al igual que con todas las insulinas, los lugares de inyección en un área de inyección (abdomen, muslo o deltoides) deben rotarse de una inyección a la siguiente.

Toujeo® no se destina a la administración por vía intravenosa.

La duración prolongada de la actividad de la insulina glargina depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis habitual subcutánea podría llevar a una hipoglucemia grave.

Toujeo® no se destina a la administración mediante una bomba de infusión de insulina.

Toujeo® es una solución transparente, no una suspensión. Por lo tanto, no necesita de resuspensión antes del uso.

Con la pluma precargada Toujeo® SoloStar, se puede inyectar una dosis de 1 a 80 unidades por inyección, con pasos de 1 unidad.

- El contador de dosis muestra el número de unidades de Toujeo® que se inyectarán. La pluma precargada Toujeo® SoloStar se ha diseñado específicamente para Toujeo®, por lo tanto, no es necesario recalcular la dosis.

- Toujeo® nunca debe extraerse del cartucho de la pluma precargada hacia una jeringa

Los pacientes también deben ser orientados a no reutilizar las agujas. Se debe colocar una nueva aguja estéril antes de cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de bloqueo de la aguja, lo que puede provocar la administración de una dosis inferior o superior. El uso de una nueva aguja estéril para cada inyección también minimiza el riesgo de contaminación e infección

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01 allegado mediante radicado No. 20201162960
- Información para prescribir versión CCDSv4 allegado mediante radicado No. 20201162960

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

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 TREMFYA

Radicado : 20201147841
Fecha : 24/08/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de noviembre de 2020 al

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



interesado Janssen Cilag S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Tremfya (Guselkumab) (Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.4.2.2).

3.7.2 CELEFEN® 10 mg

Expediente : 20140596
Radicado : 20181024301
Fecha : 25/08/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo (INVIMA)

Composición: Cada tableta contienen 7.5mg de Solifenacina equivalente a 10mg de Solifenacina succinato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la respuesta al requerimiento numero 1 allegado en la respuesta al Auto No. 2018015740, del trámite de registro sanitario bajo el radicado 20181024301 para el producto Solifenacina 10 mg y si la misma soporta la solicitud de registro sanitario del competidor, si se apoya de manera directa o indirecta en la información del innovador expedientes 20096230 y 20081752 que hoy cuenta con registro sanitario y protección de datos vigente.

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

3.7.3 CELEFEN® 5 mg

Expediente : 20140588
Radicado : 20181024240
Fecha : 25/08/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo (INVIMA)

Composición: Cada tableta contienen 3.8mg de Solifenacina equivalente a 5mg de Solifenacina succinato

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos con Condición Especial de Riesgo solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la respuesta allegada por el interesado al requerimiento número 1 del auto 2018015238 relacionada con la información de seguridad y eficacia, teniendo en cuenta que el producto innovador (expedientes 20096230 y 20081752) cuenta con protección de datos vigente. Por lo tanto se requiere saber si la información allegada soporta la solicitud de registro sanitario del competidor o si se apoya de manera directa o indirecta en la información del innovador.

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



3.7.4 HIALUB PLUS UD

Expediente : 20172818
Radicado : 20191227402
Fecha : 15/09/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios (INVIMA)

Composición: Hialuronato de sodio 4,00000 mg

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto sobre la posología del producto conforme la información soporte allegada por el titular en radicado 20201063257. lo anterior con la finalidad de culminar el estudio del registro sanitario el cual corresponde a trámite de visita en planta.

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

3.7.5 FACTORES HUMANOS DE COAGULACIÓN

Radicado: 20201118238
Fecha: 10/07/2020
Interesado: Vihonco IPS SAS

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora información referente a la indicación farmacéutica declarada para los diferentes factores humanos de coagulación, esto con el fin de dar calidad a la EPS, sobre el objetivo terapéutico de estos medicamentos, independiente de la marca comercial; por ejemplo, el factor VIII humano de coagulación, está indicado para " Tratamiento y profilaxis de pacientes hemorrágicos con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). El objetivo del comunicado es explicar ante la EPS que las propiedades farmacológicas de los factores son las mismas independiente de la marca comercial, además las variaciones están determinadas por excipientes y métodos de fabricación que no altera el objetivo terapéutico.

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

3.7.6 CRITERIOS DE VALORACIÓN PRIMARIOS EN ESTUDIOS CLÍNICOS FASE III PARA LA APROBACIÓN DE NUEVAS INDICACIONES Y/O NUEVOS PRODUCTOS DE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS EN COLOMBIA.

Radicado: 20201150532
Fecha: 27/08/2020
Interesado: Aristizábal y Jiménez

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a inquietudes relacionadas con la aceptación de Guías Emitidas por Países de referencia para Colombia para la evaluación y aprobación de indicaciones de medicamentos oncológicos sustentados en diferentes estudios clínicos y criterios de aceptación, teniendo como fundamento los aspectos planteados en la correspondencia.



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

3.7.7 RANITIDINA EN QUIMIOTERAPIA

Radicado: 20201124210 / 20201126467
Fecha: 21/07/2020 / 23/07/2020
Interesado: Persona natural. Margarita Lenis

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente al uso de ranitidina en quimioterapia, frente al procedimiento a seguir, alternativas, etc, puesto que el medicamento fue suspendido por el Invima (Alerta sanitaria. Retiro del mercado Ranitidina Solución inyectable).

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

3.7.8 RANITIDINA EN QUIMIOTERAPIA

Radicado: 20201140358
Fecha: 13/08/2020
Interesado: IMAT - Oncomedica S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a las siguientes inquietudes de acuerdo con la alerta sanitaria del retiro del mercado de la Ranitidina:

- A demas del comunicado de prensa del 9 de julio 2020 (adjunto en correspondencia) donde se informa que se tiene un mes para el retiro de la ranitidina via IV ¿existe otro documento que de la orden del retiro de esa presentación?
- ¿Cual seria el medicamento que podría usarse como homologo de la ranitidina como protección gástrica IV?, ya que nuestra institución oncología tiene dentro de sus protocolos ranitidina como protección gástrica, y al buscar las opciones ninguna de ellas tiene dentro de sus indicaciones esta.

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

3.7.9 RANITIDINA EN GASTRITIS CRÓNICA

Radicado: 20201131885
Fecha: 31/08/2020
Interesado: Persona natural. Anónimo

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente al motivo por la cual se retira el medicamento Ranitidina del mercado exclusivo para las personas que sufren de gastritis crónica.

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

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.7.10 TRAMADOL

Radicado: 20201124438
Fecha: 21/07/2020
Interesado: Persona natural. Julie Andrea García Rubiano

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a si el Invima y/o el Ministerio de salud regularán y restringirán el medicamento tramadol. El interesado solicita conocer cuáles son las restricciones y prohibiciones del tramadol.

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

3.7.11 PRALUENT®

Expediente: 20117604 / 20097020
Radicado: 20201136347
Fecha: 06/08/2020
Interesado: Sanofi Aventis de Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora incluir la modificación de indicación para los productos Praluent® 75mg/ml (20201158528) y 150mg/ml (20201168764) Solución Inyectable dentro de los trámites prioritarios a evaluación y seguimiento por parte de la entidad a la luz de la actual emergencia sanitaria de acuerdo con las razones expuestas en la correspondencia remitida.

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

3.7.12 ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA CARCINOMA ESCAMOCELULAR

Radicado: 20201130518
Fecha: 29/07/2020
Interesado: Corporación Observatorio Interinstitucional de Cáncer de Adultos (OICA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conocer el racional de la negación expuesta en Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.2.1. Revisando en detalle la argumentación en el acta mencionada, se destaca que el concepto desfavorable es resultado de no contar con estudios clínicos Fase III. No obstante, esta explicación nos genera confusión, al ser de conocimiento público la aprobación regulatoria de este tratamiento por reconocidas agencias sanitarias internacionales como EMA y FDA y, en nuestra región, por ANVISA, con los estudios fase II disponibles.

El interesado considera que con estos antecedentes debe reconsiderarse adelantar una nueva revisión de la documentación científica que respalda el impacto positivo de una terapia de este perfil en los pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo en estadios localmente avanzados o metastásicos, que son inoperables.



El interesado comprende la preocupación del INVIMA frente a la ausencia de estudios clínicos fase III y en esta línea, como el Observatorio de Cáncer para Adultos de Colombia, hace la invitación a que, de ser necesario, se permita el acceso de los pacientes a esta nueva tecnología bajo una farmacovigilancia estricta, que le permita al INVIMA realizar un seguimiento cercano al medicamento.

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

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. DARZALEX® 20 mg/mL

Expediente : 20101895
Radicado : 20201169386
Fecha : 21/09/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 11 de 2020 numeral 3.4.2.2, en lo relacionado con el siguiente concepto:

La Sala considera que para la indicación “En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.”, los datos de las variables OS y PFS aún son inmaduros, por tanto, la Sala considera prudente esperar datos adicionales para conceptuar sobre el balance beneficio-riesgo del medicamento en esta indicación.

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

3.8.2. OTEZLA

Expediente : 20128579
Radicado : 20201157969
Fecha : 21/10/2020
Interesado : Aristizabal & Jimenez

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Apremilast
Cada tableta contiene 20mg de Apremilast
Cada tableta contiene 30mg de Apremilast

Forma farmacéutica: Tabletas

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 03 de 2018 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, para que, de manera excepcional, allí se mencionen las presentaciones comerciales del mismo y se recomiende expresamente el uso del esquema de titulación de dosis Otezla como una de las presentaciones comerciales, con base en las implicaciones de seguridad y necesidad de la existencia de dicha presentación para el paciente.



Conforme a la solicitud, los argumentos expuestos y para que pueda darse continuidad al trámite de registro sanitario del producto, el interesado solicita que el concepto emitido en el Acta No. 3 de 2018, numeral 3.1.1.5 de la SEMNNIMB sea aclarado así:

COMO FIGURA EN CONCEPTO Acta 3 de 2018, numeral 3.1.1.5	COMO DEBE FIGURAR
(no figura)	<p><u>Presentaciones comerciales:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Esquema de titulación de la dosis para un único uso: Caja con blíster por 27 tabletas que contiene: <ul style="list-style-type: none"> - 4 tabletas con 10 mg de apremilast, - 4 tabletas con 20 mg de apremilast - 19 tabletas con 30 mg de apremilast. • Caja x 28 tabletas de 30 mg • Caja x 56 tabletas de 30 mg • Caja x 168 tabletas de 30 mg

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

3.8.3. BIKTARVY

Expediente : 20151884
 Radicado : 20201168734
 Fecha : 18/09/2020
 Interesado : Biotoscana Farma S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido en Acta No. 18 de 2018 numeral 3.1.1.4 SEMNNIMB, en el sentido de aclarar la composición del producto de la referencia así.

FIGURA EN ACTA	DEBE FIGURAR
Cada tableta recubierta contiene 52.45mg de Bictegravir, 200mg de Emtricitabina, 28.04mg de Tenofovir alafenamida	Cada tableta recubierta contiene bictegravir sódico 52.45mg equivalente a 50 mg de bictegravir , emtricitabina 200 mg y tenofovir alafenamida fumarato 28.04mg, equivalente a 25 mg de tenofovir alafenamida.

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

3.8.4. NOVORAPID® 100 U/mL

Expediente : 19910693
 Radicado : 20191122969 / 20201042195
 Fecha : 20/10/2020
 Interesado : Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Composición:
 Cada mL contiene 600 nmol de Insulina Asparta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 13 del 2020 numeral 3.6.1 SEMNNIMB, en cuanto a la composición del producto de la referencia.

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

3.8.5 FEIBA 500 U /20mL

Expediente : 226747
Radicado : 20181102487 / 20181230650 / 20181245343 / 20201040698
Fecha : 27/09/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas (INVIMA)

Composición:
Cada mL contiene 25U de proteína plasmática humana con actividad contra los inhibidores del factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2019 numeral 3.6.10 SEMNNIMB, en cuanto a la composición del producto.

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

3.8.6 BENLYSTA 120 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20048122
Radicado : 20191121806 / 20191134307 / 20201093665 / 20201130349
Fecha : 29/07/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas (INVIMA)

Composición:
Cada vial (1.5 mL) contiene 120mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 15 del 2020 numeral 3.6.6 SEMNNIMB, en cuanto a la radicación correspondiente a la respuesta a auto.

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

3.8.7 BENLYSTA 400 mg POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20066631

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20191121755 / 20191134315 / 20201094837 / 20201130358
Fecha : 29/07/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas (INVIMA)

Composición:
Cada vial (5 mL) contiene 400mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado concentrado para solución para infusión

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 15 del 2020 numeral 3.6.8 SEMNNIMB, en cuanto a la radicación correspondiente a la respuesta a auto.

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

3.8.8. KOATE® D.V.I. 500 UI

Expediente : 28996
Radicado : 20191071055 / 20201032167
Fecha : 14/10/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas Especializadas (INVIMA)

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 11 del 2020 numeral 3.6.4 SEMNNIMB, en cuanto a las advertencias y precauciones, reacciones adversas y dosificación.

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

3.8.9 KEYTRUDA® 100 mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201118664
Fecha : 10/07/2020
Interesado : MSD

Composición: Cada vial por 4 mL contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 05 del 2020 segunda parte, numeral 3.4.2.4 SEMNNIMB, con respuestas de fondo basadas en datos científicos, cuantitativos y normativos a las siguientes inquietudes planteadas por el interesado:

- En el recurso de reposición manifestamos que, con base en el racional de los criterios de valoración para los estudios clínicos, de las guías de países de

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



referencia como Estados Unidos y la Unión Europea, la Recurrencia libre de progresión, es plenamente aceptada y reconocida como un criterio de valoración estadísticamente significativo para el estadio de la enfermedad en fase III (adyuvancia)", por lo que solicitamos se nos aclare ¿Cuál es el criterio Científico y Estadístico en el que se está basando la SEMNNIMB, para solicitar resultados de sobrevida global en cáncer en estadios tempranos?

- ¿Se está teniendo en cuenta el diseño estadístico del estudio clínico, al momento de evaluar el mismo, dado que la Sobrevida Global, no es un criterio de valoración primario para este estudio, sino uno secundario, por lo cual, no sería correcto negar una aprobación basados en la falta de datos de un criterio secundario, cuando el criterio de valoración primario es indudablemente positivo? Este mismo criterio de valoración de la agencia ha debido ser aplicado en el momento de evaluación de medicamentos de la misma clase terapéutica (nivolumab) en la misma indicación con un estudio similar, en aras de la transparencia e igualdad de condiciones, dado que el RFS es un endpoint internacionalmente aceptado para estudios de Adyuvancia, e Invima también lo ha aceptado previamente, tal y como hemos mencionado.
- Como se explicó en la respuesta a auto, el no haber alcanzado aún la Sobrevida Global en esta etapa del estudio clínico, no lleva una connotación negativa en el escenario de adyuvancia, dado que, para un estadio temprano, el tiempo en el que se va a lograr la Sobrevida Global va a ser muy extenso, esperar por este criterio de valoración final podría privar a los pacientes de una terapia beneficiosa durante varios años, adicionalmente reforzamos que RFS es un endpoint aceptado internacionalmente para los estudios de Adyuvancia, por las Autoridades de los países de referencia, como se explicó en el Recurso de Reposición. Por lo anterior, y teniendo en cuenta todos los conceptos emitidos por la Comisión Revisora para este trámite, solicitamos se nos aclare, ¿Cuál es el fundamento normativo y ético, en el que se está basando la SEMNNIMB, con el fin de solicitar resultados de sobrevida global como un elemento mandatorio en Colombia para la aprobación de una enfermedad en estadios tempranos como lo es adyuvancia?
- Tal y como manifestamos en el recurso de reposición, respecto a que el Decreto 677 en el artículo 18 establece en el Parágrafo 1º que cuando el producto cuyo registro se solicite se encuentre registrado por lo menos en dos (2) países de referencia y no haya sido rechazado en ningún otro país de referencia, para la evaluación farmacológica se requerirá simplemente de un resumen de la información clínica con la bibliografía correspondiente, en formato definido por el Invima, situación plenamente aplicable en este caso, dado que esta indicación está aprobada en más de 45 países alrededor al mundo, incluyendo Estados Unidos, EMA, Brasil, Japón, Australia y Canadá, por lo que solicitamos se nos aclare ¿Por qué no se ha tenido en cuenta la normatividad Colombiana en la cual se establecen los países de referencia en el Decreto 677 de 1995 y el Decreto 1782 de 2015?
- ¿Cuál es el análisis estadístico riguroso realizado con el cuál se llegó a la conclusión "los resultados de RFS tienen una tendencia positiva"? Ya que los resultados presentados a su Despacho, han demostrado un aumento estadísticamente significativo en la RFS y por lo tanto, no es estadística ni clínicamente correcto afirmar que hay una tendencia positiva, cuando en realidad hay una definitiva diferencia significativa.
- Dado que la Comisión Revisora afirma que "son bien conocidos los importantes eventos adversos de este principio activo " ¿Por qué la Sala considera que no hay una tendencia adecuada en referencia a los eventos adversos, si efectivamente se ha demostrado que el perfil de seguridad fue considerado consistente con los reportes previos para esta clase terapéutica y con la experiencia médica a nivel mundial, por lo tanto, es un perfil de seguridad conocido, y no se han presentado nuevos riesgos, o eventos adversos o señales de seguridad que indiquen que no es posible hacer un adecuado balance riesgo beneficio con los datos disponibles?

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ¿Por qué se está pasando por alto la solicitud de trato igualitario basado en el Artículo tercero del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, citado en el Recurso de Reposición, cuando el INVIMA, ya ha otorgado aprobaciones anteriores y recientes en el entorno adyuvante, para melanoma y otros carcinomas, basados en el beneficio clínico medido por el criterio de valoración RFS?

Únicamente por citar el caso más reciente en el que nos basamos para solicitar el trato igualitario, dado que la lista es más extensa, Opdivo® Nivolumab, que fue aprobado por su Despacho, de acuerdo al concepto del Acta 08 de 2018 numeral 3.2.4.1., con base en el estudio clínico fase III, Check Mate-238, que tenía el mismo criterio de valoración que nuestro Keynote-054 para la misma indicación en estadio temprano: Melanoma Adyuvancia.

- Como se explicó claramente en el recurso de reposición, la Supervivencia libre de recurrencia (RFS) y la supervivencia libre de enfermedad (DFS), están incluidas en la tabla de los criterios de valoración sustitutos aceptados por la FDA para pacientes que reciben terapia adyuvante después de una resección quirúrgica. De hecho, todas las aprobaciones recientes en el entorno adyuvante, para melanoma (y también para otros tumores), por la FDA y otras agencias reguladoras en todo el mundo, se basaron en el beneficio clínico medido por el criterio de valoración DFS/RFS. ¿Por qué no se está teniendo en cuenta este ítem dado que en Colombia no hay guías de evaluación y nuestra normatividad sí incluye a la FDA y a la EMA como una agencia de referencia?
- ¿Cuál es el criterio científico, ético y de salud pública para emitir un concepto como "la Sala recomienda prudente esperar resultados finales o de más largo plazo del estudio KEYNOTE-054 y/o estudios adicionales con resultados más robustos."?
- ¿Existe alguna solicitud particular de un tercero, relacionado a alguno de los radicados del trámite en referencia que incluya la solicitud de esperar resultados de Sobrevida Global? En caso de existir dicha solicitud por favor informar: solicitante, fecha y número de radicación.

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

3.8.10 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Radicado: 20201124598 / 20201124607
Fecha: 31/08/2020 / 21/07/2020
Interesado: Bayer S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 13 del 2019 numeral 3.7.10 SEMNNIMB, respecto a las razones y los fundamentos técnicos y sanitarios por los cuales la Sala recomienda que los productos compuestos ácido acetilsalicílico en presentaciones de 40 y 325 mg, deban ser prescritos con fórmula médica.

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



3.8.11 FABRAZYME

Expediente : 19951125 / 19951126
Radicado : 20201132237 / 20201132219
Fecha : 31/07/2020 / 31/08/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición: Cada vial contiene 5mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 09 del 2020 numerales 3.4.2.6 y 3.4.2.7 SEMNNIMB, asociados a las radicaciones iniciales No. 20201024709 y No. 20201024697 para Fabrazyme® 5mg y 35mg respectivamente; respecto a indicar que no se tuvo en cuenta la información radicada como alcance bajo los escritos No. 20201098236 y No. 20201096978 correspondiente a cada una de las concentraciones.

El interesado manifiesta que a través de dichos alcances realizó la siguiente propuesta de indicación anexando los soportes para la consideración del llamado a revisión de oficio del Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.8. de los cuales requiere la sala se pronuncie:

“El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.”

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

3.8.12 TADALAFILO, VAYAPLIN 20 mg

Expediente: 20153563
Radicado: 20201138013
Fecha: 10/08/2020
Interesado: Procaps

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto de llamado a revisión de oficio emitido mediante Acta No.08 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB y Acta No. 16 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB, frente al porqué la solicitud de ranurar las tabletas de VAYAPLIN 20 mg, REGISTRO SANITARIO: INVIMA 2019M-0018925 VIGENCIA: 29/04/2024 si la posología puede cumplirse de acuerdo con lo que manifiesta el interesado en la correspondencia.

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

3.8.13 TADALAFILO, VAYAPLIN 5 mg

Radicado: 20201140734
Fecha: 13/08/2020
Interesado: Procaps

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto de llamado a revisión de oficio emitido mediante Acta No.08 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB y Acta No. 16 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB, frente al producto Vayaplin 5 mg tableta, en el sentido cómo proceder en el caso de esta concentración, ya que la revisión de oficio va orientada a las concentraciones altas de Tadalafilo (10 y 20 mg).

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

3.8.14 LUDIKA TABLETAS RECUBIERTAS 5 mg

Expediente : 20098922
Radicado : 20201123545
Fecha : 17/07/2020
Interesado : Ecar S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 5 mg de Tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto de llamado a revisión de oficio emitido mediante Acta No.08 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB y Acta No. 16 del 2019 numeral 3.8.1 SEMNNIMB, frente las siguientes inquietudes:

- ¿Este concepto aplica a todas las concentraciones de tadalafilo?
- ¿Las tabletas que se deben adecuar corresponden a las concentraciones de 10 y 20 mg?
o ¿también se deben adecuar las tabletas de 5 mg?
- La duda surge pues en el cuerpo del concepto de la Comisión Revisora, pareciera que son todas las concentraciones, pero al final puede entenderse que aclara que son solo las concentraciones de 10 y 20 mg las que deben adecuar su diseño para ser fraccionadas.
- Si la respuesta a la concentración de 5 mg es que no requiere la adecuación de su diseño, ¿cómo se responde el llamado a revisión de oficio?

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

3.8.15 DUPIXENT

Radicado: 20201140429
Fecha: 13/08/2020
Interesado: Sanofi Aventis De Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 01 del 2020 numeral 3.8.7 SEMNNIMB y Acta No. 05 del 2020 numeral 3.8.2 SEMNNIMB, según las consideraciones técnicas, expuestas en la correspondencia, frente a:



- Teniendo en cuenta la unificación de concepto respecto a la indicación en ASMA, para los trámites en curso de los Registros Sanitarios de Dupixent 200 y 300 mg, (Acta No. 01 de 2020 No. 3.8.7 y No. 3.4.2.1) el interesado solicita a la Sala considerar conceder la indicación aprobada a nivel de European Medicine Agency (EMA) en Asma:

Dupixent está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado, que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

- En caso de que no se considere procedente la petición anterior, se conceda Aclaración del concepto emitido por medio Numeral 3.8.7 del Acta No. 1 de 2020, toda vez que no son claras las razones y los fundamentos técnicos por los cuales la SEMNNIMB decidió cambiar la indicación previamente conceptualizada mediante el Numeral 3.4.2.2 del Acta 16 de 2019.

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

3.8.16 ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 17 del 2019 numeral 3.1.2.3 SEMNNIMB, respecto a la composición del producto, por cuanto la información no corresponde con lo establecido en el artículo 22 del decreto 677 de 1995, adicional no coincide con la del inserto.

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

3.8.17 ERITROPOYETINA

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 del 2019 numeral 3.6.14 SEMNNIMB, respecto a la norma farmacológica para los productos conceptualizados, porque se conceptualizó Norma farmacológica: 17.2.0.0.N50, pero esta corresponde a una asociación y, considerando el principio activo e indicación farmacológica, se considera debe ser la norma 17.2.0.0.N10 grupo B. Uso parenteral como único principio activo.

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

3.8.18 TENOFOVIR

Fecha: 2/10/2020

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 07 del 2019 numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB y Acta No. 11 del 2020 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, respecto al nombre del principio activo tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF). La razón de esta aclaración se debe a que el nombre del principio activo de tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF) no corresponde con lo aceptado en ATC y otras agencias, ya que no es equivalente las concentraciones al expresar las sales tenofovir disoproxil frente a tenofovir disoproxil fumarato. Adicional, se hace necesario precisar las indicaciones farmacológicas por cuanto el mismo expediente presenta dos evaluaciones farmacológicas conceptuadas en las actas Acta No. 07 del 2019 numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB y Acta No. 11 del 2020 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, respecto al nombre del principio activo tenofovir disoproxil fumarato (tenofovir DF), sin ninguna aclaración.

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

3.8.19 NATPARA®

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 01 del 2018 segunda parte, numeral 3.2.1.2 SEMNNIMB, respecto a la información cualicuantitativa de los productos conceptuados, de conformidad con el artículo 22 del decreto 677 de 1995, por cuanto solo mencionan el producto como composición polvo pero no la composición del producto final reconstituido.

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

3.8.20 KADCYLA

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2020 numeral 3.6.17 SEMNNIMB, frente a la composición del producto, por cuanto no indica cantidad de polvo por vial y Volumen de reconstitución adicional la concentración final del producto.

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

3.8.21 CINRYZE

Fecha: 2/10/2020
Interesado: Grupo de Apoyo a Salas (INVIMA)



Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 01 del 2020 numeral 3.2.4 SEMNNIMB, respecto a la composición del producto, por cuanto no está completo el nombre del principio activo, adicional no se encuentra en el ATC con el nombre que figura en el acta citada.

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

3.9 NUEVA CONCENTRACIÓN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.9.1 BENLYSTA SUBCUTÁNEO 200 mg / 1 mL

Expediente : 20168497
Radicado : 20191162681 / 20191251293 / 20201152909
Fecha : 31/08/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 200mg de Belimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Benlysta está indicado como terapia complementaria en pacientes adultos con lupus eritematoso sistémico (LES) con anticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (por ejemplo, anticuerpos antiDNA de doble cadena positivos y bajo complemento), a pesar del tratamiento estándar y que no presente nefritis activa severa o lupus activo severo del sistema nervioso central.

Contraindicaciones:

Benlysta está contraindicado en pacientes que han demostrado anafilaxia a Benlysta.

Precauciones y advertencias:

Uso concomitante con tratamientos dirigidos a las células B y ciclofosfamida

No se ha estudiado Benlysta en combinación con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida intravenosa. Se debe tener precaución si se coadministra Benlysta con otros tratamientos dirigidos a las células B o con ciclofosfamida.

Hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección

La administración de Benlysta puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la inyección que pueden ser graves o fatales. En caso de que se presente una reacción grave, debe interrumpirse la administración de Benlysta y administrarse un tratamiento médico apropiado. Los pacientes con historia de múltiples alergias a medicamentos o hipersensibilidad significativa pueden estar en mayor riesgo.

Las reacciones sistémicas relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad ocurrieron con mayor frecuencia en las dos primeras dosis y tendieron a disminuir con las aplicaciones subsiguientes. Se ha observado un retraso en la aparición de reacciones de hipersensibilidad aguda. Los pacientes tratados con Benlysta deben ser prevenidos de los riesgos potenciales, los signos y síntomas de tales reacciones, y de la importancia de buscar inmediatamente atención médica. Los síntomas pueden incluir reacción anafiláctica, bradicardia, hipotensión, angioedema, y disnea. Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Riesgo de infecciones

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Se han reportado infecciones graves, incluyendo casos fatales, en pacientes con SLE recibiendo terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. Los pacientes que desarrollen una infección al estar bajo tratamiento con Benlysta, deben ser monitoreados estrechamente, y debe considerarse la suspensión del inmunosupresor. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Benlysta en pacientes con infecciones graves o crónicas.

Depresión y suicidio

En estudios clínicos controlados intravenosos y subcutáneos, los trastornos psiquiátricos (depresión, ideación y comportamiento suicida) se informaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Benlysta, incluido un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg y un suicidio en un paciente que recibió 1 mg/kg. Los médicos deben evaluar cuidadosamente el riesgo de depresión y suicidio considerando el historial médico del paciente y el estado psiquiátrico actual antes del tratamiento con Benlysta, y continuar monitoreando a los pacientes durante el tratamiento. Los médicos deben aconsejar a los pacientes (y cuidadores cuando corresponda) que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica acerca de síntomas psiquiátricos nuevos o que empeoren. El riesgo y el beneficio de continuar el tratamiento con Benlysta deben evaluarse cuidadosamente para los pacientes que desarrollan tales síntomas.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML por sus siglas en inglés)

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) resultante en deficiencias neurológicas, incluyendo casos fatales, ha sido reportada en pacientes con SLE que han recibido terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta. El diagnóstico de PML debe ser considerado en cualquier paciente con aparición nueva de signos o síntomas de deterioro neurológico. El paciente debe remitirse a un neurólogo o al especialista apropiado para su evaluación y si se confirma el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva, debe considerarse el suspender la terapia inmunosupresora, incluyendo Benlysta.

Por esta razón, el médico debe informar al paciente que la PML es una condición cerebral seria que amenaza la vida y que la posibilidad de adquirir PML puede ser mayor si el paciente es tratado con medicamentos que debiliten su sistema inmune incluyendo Belimumab. El médico debe recomendar al paciente que le informe inmediatamente si tiene pérdida de memoria, dificultad para pensar, hablar y/o caminar, pérdida de visión o problemas similares.

Riesgo de malignidades

Como con otros agentes inmunomoduladores, el mecanismo de acción de Benlysta puede aumentar el riesgo potencial de desarrollar malignidades. En estudios clínicos, no se observó diferencia alguna en la tasa de malignidades entre los grupos tratados con Benlysta y los grupos tratados con placebo.

Inmunización

No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos 30 días antes, o de manera concurrente con Benlysta, ya que no se ha establecido su seguridad clínica. No hay datos disponibles acerca de la transmisión secundaria de infección de personas que reciben vacunas con microorganismos vivos a pacientes que están recibiendo Benlysta. Debido a su mecanismo de acción, Benlysta puede interferir con la respuesta a las inmunizaciones. Sin embargo, en un estudio para evaluar la respuesta a una vacuna 23 valente pneumocócica, las respuestas globales inmunológicas a los diferentes serotipos fueron similares en pacientes con SLE recibiendo belimumab comparado con aquellos no recibiendo tratamiento en el momento de la vacunación.



Existen datos limitados que sugieren que Benlysta no afecta significativamente la capacidad de mantener una respuesta inmune protectora a las inmunizaciones recibidas antes de la administración de Benlysta.

Benlysta no se ha estudiado en los siguientes grupos de pacientes, y no se recomienda su uso en:

- Lupus del sistema nervioso central activo grave.
- Nefritis lúpica activa grave.
- VIH.
- Pacientes con antecedentes o infección activa por virus de hepatitis B o C.
- Hipogammaglobulinemia (IgG <400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA <10 mg/dl).

Antecedentes de trasplante de órgano mayor o trasplante de células madre hematopoyéticas/médula ósea o trasplante renal.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la seguridad de Benlysta en pacientes con SLE en tres estudios controlados con placebo y administración intravenosa pre-registro, un estudio controlado con placebo y administración subcutánea y un estudio intravenoso post-comercialización controlado con placebo.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a Benlysta (10 mg/kg por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora los días 0, 14, 28, y luego cada 28 días durante 52 semanas) en 674 pacientes con SLE, incluyendo 472 expuestos hasta por 52 semanas y 556 pacientes expuestos a 200 mg de belimumab subcutáneo una vez a la semana durante 52 semanas. La información de seguridad presentada incluye datos posteriores a la semana 52 de algunos pacientes. También se incluye información de los reportes postmercado.

La mayoría de los pacientes también recibieron uno o más de los siguientes tratamientos concomitantes para el SLE: corticoesteroides, agentes inmunomoduladores, anti-maláricos, antiinflamatorios no esteroideos. Las reacciones adversas están listadas abajo por clase de sistema orgánico corporal MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia utilizadas son:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- No común ≥ 1 en 1,000 y < 1 en 100

SOC según el MedDRA	Muy común:	Común:	No común:
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infecciones Infecciones bacterianas, como bronquitis, infección del tracto urinario	Gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, infección vírica del tracto respiratorio superior	
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		Reacción de hipersensibilidad *	Reacción anafiláctica Angioedema Reacción de hipersensibilidad tardía no aguda
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		Depresión	Ideación suicida Comportamiento suicida

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Trastornos de la sangre y tejido linfático</i>		Leucopenia	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Migraña	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Diarrea y náuseas		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Dolor en las extremidades	
<i>Trastornos de piel y el tejido subcutáneo</i>		Reacciones en el sitio de la inyección **	Exantema Urticaria
<i>Trastornos generales y en el sitio de administración</i>		Pirexia Reacciones sistémicas relacionadas con la Infusión o inyección*	

* “Reacción de hipersensibilidad” considera un grupo de términos, incluyendo anafilaxia, que se puede manifestar como diferentes síntomas incluyendo hipotensión, angioedema, urticaria o exantema, prurito, y disnea. “Reacción sistémica relacionada con la Infusión o inyección” considera un grupo de términos y puede manifestarse con diferentes síntomas incluyendo bradicardia, mialgia, cefalea, exantema, urticaria, fiebre, hipotensión, hipertensión, mareo, y artralgia. Debido a la similitud de signos y síntomas, no es posible distinguir entre reacciones de hipersensibilidad y reacciones sistémicas relacionadas con la infusión o inyección en todos los casos.

**Aplica sólo a la formulación subcutánea

Reacciones de hipersensibilidad: En 0.2% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado subcutáneamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento.

En 0.4% de los pacientes se reportaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas con Benlysta administrado intravenosamente, las cuales requirieron la suspensión permanente del tratamiento. Estas reacciones generalmente se observaron el día de la infusión, y pacientes con una historia de múltiples alergias a medicamentos o reacciones de hipersensibilidad significativas pueden estar en un mayor riesgo. Después de la infusión de tratamiento apropiado, se han observado retrasos de varias horas en la presentación de reacciones de hipersensibilidad agudas, e incluso recurrencia de reacciones clínicamente significativas después de una resolución inicial de síntomas.

Se han observado e incluido reacciones y síntomas no agudos de hipersensibilidad retardada tales como exantema, náusea, fatiga, mialgia, cefalea, y edema facial.

Infecciones: En el estudio clínico de administración subcutánea, la incidencia global de infecciones fue de 55% en el grupo recibiendo Benlysta y 57% en el grupo recibiendo placebo. Solamente ocurrió infección bacteriana del tracto urinario en al menos el 3% de los pacientes recibiendo Benlysta y al menos 1% más frecuentemente que los pacientes recibiendo placebo. Infecciones graves ocurrieron en 4% de los pacientes recibiendo Benlysta y 5% de los pacientes recibiendo placebo; las infecciones oportunistas graves significaron 0.2% y 0% de ellas, respectivamente. Algunas infecciones fueron graves o fatales.

Trastornos psiquiátricos: en los estudios clínicos intravenosos pre-registro, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.2% (8/674) de pacientes que recibieron Benlysta 10

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg/kg y el 0,4% (3/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.6% (4/674) de los pacientes que recibieron 10 mg/kg de Benlysta y en el 0.3% (2/675) de los pacientes que recibieron placebo. Se informó un suicidio en un paciente que recibió 10 mg/kg de Benlysta (y uno se informó en un paciente que recibió 1 mg/kg de Benlysta); no hubo informes en pacientes que recibieron placebo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, posterior a la comercialización con Benlysta 10 mg/kg administrado por vía intravenosa, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 1.0% (20/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y el 0.3% (6/2001) de pacientes que recibieron placebo. Se notificó depresión seria en el 0.3% (7/2002) de los pacientes que recibieron Benlysta y en <0.1% (1/2001) que recibieron placebo. La incidencia global de ideación o conducta suicida seria o autolesión sin intención suicida fue del 0.7% (15/2002) en el grupo Benlysta y del 0.2% (5/2001) en el grupo placebo. En la Escala de Clasificación de Severidad de Suicidio de Columbia (SSRS-C), el 2.4% (48/1974) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida en comparación con el 2.0% (39/1988) de los pacientes que recibieron placebo. No se reportó suicidio en ninguno de los grupos.

Los estudios intravenosos no excluyeron a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

En el estudio clínico subcutáneo, que excluyó a pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, se informaron eventos psiquiátricos serios en el 0,2% (1/556) de los pacientes que recibieron Benlysta y en ningún paciente que recibió placebo. No hubo eventos serios relacionados con la depresión ni se informaron suicidios en ninguno de los grupos. En la C-SSRS, el 1.3% (7/554) de los pacientes que recibieron Benlysta informaron de una ideación o comportamiento suicida y el 0.7% (2/277) de los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones en el sitio de la inyección: En el estudio clínico subcutáneo, la frecuencia de reacciones en el sitio de la inyección fue 6.1% (34/556) y 2.5% (7/280) en pacientes recibiendo Benlysta y placebo, respectivamente. Estas reacciones en el sitio de la inyección (las más comunes dolor, exantema, hematoma, prurito, e induración) fueron de leve a moderada severidad. La mayoría no necesitó la discontinuación del medicamento.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción farmacológica con Benlysta.

En estudios clínicos realizados en pacientes con SLE, la administración concomitante de mofetil micofenolato, azatioprina, hidroxicloroquina, metotrexato, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, aspirina e inhibidores de la HMG CoA reductasa, no tuvo un efecto significativo en las exposiciones a belimumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Debe considerarse la discontinuación del tratamiento con Benlysta si no hay mejoría en el control de la enfermedad después de 6 meses de tratamiento.

Las jeringas prellenadas o los auto-inyectores NO deben usarse para inyección intravenosa.

Se recomienda que para la primera inyección subcutánea de Benlysta se realice bajo la supervisión de un profesional del cuidado de la salud. El profesional del cuidado de la salud debe dar entrenamiento adecuado acerca de la técnica subcutánea y educación de los signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Un paciente puede auto aplicarse la inyección o el personal de apoyo puede administrar Benlysta después de que el profesional del cuidado de la salud determine que lo puede hacer.

Benlysta puede administrarse en inyección subcutánea en el abdomen o en el muslo. Cuando se inyecte en la misma región, se debe aconsejar a los pacientes usar un sitio diferente para la inyección cada semana; nunca aplicar inyecciones en áreas donde la piel este sensible, lesionada, enrojecida, o endurecida.

En caso de que no se aplique una dosis, esta debe ser administrada lo antes posible. De ahí en adelante, los pacientes pueden continuar su dosificación en su día usual de

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración, o iniciar un nuevo esquema semanal de aplicación a partir del en que se administró la dosis que había faltado.

Si un paciente está cambiando de Benlysta vía intravenosa a Benlysta vía subcutánea, la primera dosis subcutánea se debe administrar de 1 a 4 semanas después de la última administración intravenosa.

Adultos

La dosis recomendada es 200 mg una vez a la semana en una inyección subcutánea en el abdomen o el muslo, preferiblemente el mismo día cada semana.

Niños

Benlysta no ha sido estudiado en pacientes menores de 18 años de edad. No existen datos acerca de la seguridad y eficacia de Benlysta en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Aunque los datos son limitados, no se recomienda ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia renal. Benlysta ha sido estudiado en un número limitado de pacientes con SLE con insuficiencia renal. No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de Benlysta en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, no es probable que los pacientes con insuficiencia hepática requieran modificaciones de la dosis.

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. 2020007115 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.9.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto GDS13/IPI02 allegado mediante radicado No. 20191162681
- Información para prescribir GDS13/IPI02 allegado mediante radicado No. 20191162681

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

Siendo las 16:30 del día 23 de noviembre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTINEZ MARTINEZ
Miembro SEMNNIMB

CRISTIAN GÓMEZ DELGADILLO
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018