



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 17 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA DEL 07 AL 10 DE SEPTIEMBRE 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
 - 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
 - 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 7:30 horas se da inicio a la sesión 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
Kelly Johana Ospina Velásquez
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Karen Tatiana Sierra Sánchez
Cristián Gómez Delgadillo
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Diana Milena Calderón Noreña

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

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 ULTRAFAM 12,5 ULTRAFAM 25 ULTRAFAM 50 ULTRAFAM 100

Expediente : 20170033
Radicado : 20191184914 / 20201115192
Fecha : 06/07/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada tableta de recubierta contiene 12,5 mg de Milnaciprán
Cada tableta de recubierta contiene 25 mg de Milnaciprán
Cada tableta de recubierta contiene 50 mg de Milnaciprán
Cada tableta de recubierta contiene 100 mg de Milnaciprán

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Ultraflam está Indicado para el manejo de la fibromialgia en adultos mayores de 24 años

Contraindicaciones:

No se debe utilizar este medicamento en los siguientes casos: hipersensibilidad conocida a Milnaciprán, niños o adultos jóvenes menores de 24 años, no se debe administrar asociados con inhibidores de la MAO, no selectivos, e inhibidores selectivos de la MAO B, digitálicos y agonistas 5 HT_{1d} (ejemplo. sumatriptán).

No se debe usar durante la lactancia.

Tampoco se debe utilizar este medicamento en los siguientes casos: Depresión mayor, - asociado con otros medicamentos como adrenalina y noradrenalina por vía parenteral, clonidina, linezolid o azul de metileno intravenoso u otras sustancias relacionadas que inhiban la MAO.

No se debe usar en Hipertrofia prostática benigna u otras alteraciones genito-urinarias ni en Glaucoma no controlado.

No se deben consumir bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Precauciones y advertencias:

Advertencias para el Paciente: Este medicamento puede disminuir el juicio, pensamiento y habilidades motoras. Debe evitarse la conducción, manejo de maquinaria pesada si el

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente está afectado. Los pacientes no deben interrumpir abruptamente el tratamiento. Los pacientes y/o sus cuidadores debe reportar cualquier nuevo síntoma o empeoramiento de cualquier síntoma.

Ultraflam®, milnaciprán es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), similar a algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de la depresión y otros trastornos psiquiátricos. Los antidepresivos aumentan el riesgo, en comparación con el placebo, de pensamientos y comportamientos suicidas en niños, adolescentes y adultos jóvenes en estudios a corto plazo de trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. El médico que esté considerando el uso de dichos medicamentos en un niño, adolescente o adulto joven debe equilibrar este riesgo con la necesidad clínica. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción en el riesgo con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años y mayores. La depresión y algunos otros trastornos psiquiátricos están asociados con aumentos en el riesgo de suicidio.

Los pacientes de todas las edades que comienzan a tomar milnaciprán deben ser monitoreados adecuadamente y observados de cerca para detectar empeoramiento clínico, suicidio o cambios inusuales en el comportamiento. Las familias y los cuidadores deben ser informados de la necesidad de una estrecha observación y comunicación con el médico prescriptor.

Milnaciprán NO está aprobado para el tratamiento de la depresión mayor.

Milnaciprán NO está aprobado para pacientes pediátricos, solo para adultos mayores de 24 años.

Riesgo de hemorragia: puede alterar la agregación plaquetaria, lo que resulta en un mayor riesgo de eventos hemorrágicos, especialmente si se usa concomitantemente con aspirina u otros AINEs debido al potencial ulcerogénico. Los datos no son concluyentes con respecto a la extensión del riesgo de sangrado de los IRSN en combinación con warfarina u otros anticoagulantes. Se ha informado que el sangrado relacionado con el uso de IRSN varía desde moretones y epistaxis relativamente menores hasta hemorragias que amenazan la vida.

Efectos cardiovasculares: puede aumentar la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Las enfermedades cardiovasculares preexistentes (que incluyen hipertensión y taquiarritmias) deben tratarse antes de iniciar el tratamiento. La presión arterial y la frecuencia cardíaca deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento y, posteriormente, periódicamente; considerar la reducción de la dosis o la interrupción gradual del tratamiento en individuos con hipertensión sostenida o taquicardia durante el tratamiento. Úselo con precaución en pacientes con hipertensión preexistente, taquiarritmias (p. Ej., Fibrilación auricular) u otra enfermedad cardiovascular, y con medicamentos concomitantes que se sabe que aumentan la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

Fracturas: las fracturas óseas se han asociado con el tratamiento con agente inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Considere la posibilidad de una fractura por fragilidad si un paciente tratado con este medicamento presenta dolor óseo inexplicable, sensibilidad en el punto, hinchazón o moretones.

Hepatotoxicidad: evite el uso en pacientes con una ingesta importante de etanol, evidencia de enfermedad hepática crónica o insuficiencia hepática. Se han notificado casos de

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumento de enzimas hepáticas y lesión hepática grave (incluida la hepatitis fulminante). Interrumpa la terapia con la presentación de ictericia u otros signos de disfunción hepática y no reinicie la terapia a menos que se identifique otra fuente o causa.

Efectos oculares: pueden causar una dilatación pupilar leve que en individuos susceptibles puede conducir a un episodio de glaucoma de ángulo estrecho. Considere evaluar a los pacientes que no han tenido una iridectomía por factores de riesgo de glaucoma de ángulo estrecho.

Síndrome serotoninérgico: potencialmente mortal ha ocurrido con agentes serotoninérgicos (por ejemplo, ISRS [inhibidor Selectivo Recaptación Serotonina] ó IRSN), particularmente cuando se usa en combinación con otros agentes serotoninérgicos (por ejemplo, triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, buspirona, Hierba de San Juan, triptófano) o agentes que alteran el metabolismo de la serotonina (por ejemplo, inhibidores de la MAO destinados a tratar trastornos psiquiátricos, otros inhibidores de la MAO [es decir, linezolid y azul de metileno intravenoso]). No debe usarse al mismo tiempo con IMAO, un IMAO se puede usar después de 5 días posteriores a la suspensión del milnaciprán, o se puede usar milnaciprán después de 2 semanas posteriores a la interrupción del IMAO. Vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos del síndrome serotoninérgico, como cambios en el estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio, coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia, falta de coordinación), cambios neuromusculares (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonos, hiperreflexia, falta de coordinación), síntomas GI (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea), y / o convulsiones. Interrumpa el tratamiento (y cualquier agente serotoninérgico concomitante) inmediatamente si aparecen signos / síntomas.

Hiponatremia: los IRSN y los IRNS se han asociado con el desarrollo de hiponatremia se ha notificado rara vez (incluidos los casos graves con sodio sérico <110 mmol/L), predominantemente en pacientes ancianos. El agotamiento del volumen y / o el uso concurrente de diuréticos probablemente aumenta el riesgo.

Obstrucción urinaria: puede causar un aumento de la resistencia urinaria; Aconseje al paciente que informe los síntomas de vacilación / dificultad urinaria. Tenga precaución en pacientes con antecedentes de disuria, especialmente en hombres con hipertrofia prostática, prostatitis u otros trastornos del tracto urinario inferior.

Preocupaciones relacionadas con la enfermedad:

Manía / hipomanía: los pacientes con trastorno depresivo mayor fueron excluidos de los ensayos clínicos que evaluaron el milnaciprán para la fibromialgia; sin embargo, se ha informado manía en pacientes con trastornos del estado de ánimo que toman medicamentos similares.

Puede empeorar la psicosis en algunos pacientes o precipitar un cambio a la manía o la hipomanía en pacientes con trastorno bipolar. Debe evitarse la monoterapia en pacientes con trastorno bipolar. Los pacientes que presentan síntomas depresivos deben ser examinados para detectar el trastorno bipolar.

Trastornos de convulsiones: tener precaución con antecedentes de convulsiones o una condición que predisponga a las convulsiones, como daño cerebral o alcoholismo.



Poblaciones especiales:

Ancianos: Tenga cuidado en pacientes ancianos; puede causar o exacerbar el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o hiponatremia.

Otras advertencias / precauciones:

Síndrome de discontinuación: la interrupción o interrupción brusca de la terapia con Agentes inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina se ha asociado con un síndrome de discontinuación. Los síntomas que surgen pueden variar según el fármaco; sin embargo, comúnmente incluyen náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, mareos, falta de apetito, sudoración, escalofríos, temblores, parestesias, fatiga, somnolencia y trastornos del sueño (por ejemplo, sueños vívidos, insomnio). Los síntomas menos comunes incluyen sensaciones de choque eléctrico, arritmias cardíacas (más comunes con los fármacos tricíclicos), mialgias, parkinsonismo, artralgias y dificultades de equilibrio. También pueden surgir síntomas psicológicos como agitación, ansiedad, acatisia, ataques de pánico, irritabilidad, agresividad, empeoramiento del estado de ánimo, disforia, labilidad del estado de ánimo, hiperactividad, manía / hipomanía, despersonalización, disminución de la concentración, disminución del pensamiento, confusión y dificultades de memoria o concentración. Los mayores riesgos de desarrollar un síndrome de discontinuación se han asociado con fármacos con vidas medias más cortas.

Tener en cuenta antes, durante y en la suspensión de la terapia:

Antes de comenzar el tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento con Ultraflam® o cualquier otro IRSN se deben evaluar las siguientes situaciones:

Antecedentes de síndromes convulsivos (evaluar riesgo /beneficio)

Antecedentes de trastornos psiquiátricos tipo depresión mayor, manía o hipomanía (evaluar riesgo /beneficio)

Uso actual de IMAO, incluyendo linezolid o azul de metileno intravenoso (Se puede usar milnaciprán 2 semanas después de haber suspendido los IMAO)

Antecedente de falla renal grave (reducir la dosis de mantenimiento a 25 mg dos veces al día; la dosis puede aumentarse a 50 mg dos veces al día, según la tolerancia del paciente)

Antecedente de uso continuo de AINES incluyendo ácido acetil salicílico o riesgo de sangrado o ulcera péptica (evaluar riesgo /beneficio)

Antecedentes de enfermedad hepática y/o cuando se consuman cantidades substanciales de alcohol

Antecedente de hiperplasia u obstrucción prostática (evaluar riesgo /beneficio)

Antecedente de hipertensión arterial o taquiarritmias (evaluar riesgo /beneficio)

Antecedentes de iridectomía o glaucoma de ángulo estrecho (evaluar riesgo /beneficio).

En todas las circunstancias enumeradas anteriormente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente a su posible beneficio y, se recomienda la vigilancia clínica del paciente.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Durante el tratamiento

Los pacientes que comienzan a tomar milnaciprán deben ser monitoreados adecuadamente y observados de cerca para detectar empeoramiento clínico, riesgos de suicidio o cambios inusuales en el comportamiento. Además, debe indicarse a los pacientes que comuniquen rápidamente si presentan cefalea intensa, palpitaciones, conductas asociadas como ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, impulsividad, acatisia, hipomanía y manía o deseo suicida. También se debe monitorizar la función renal y hepática y la presión intraocular en pacientes con elevaciones basales o antecedentes de glaucoma

Debe evaluarse periódicamente, estado de ánimo, presión arterial y frecuencia cardiaca.

Evaluación Psiquiátrica: Los pacientes deben monitorizarse para detectar síntomas de discontinuación o desmejora, y también para detectar pensamientos suicidas emergentes
Evaluación Neurológica: Los pacientes deben monitorearse para detectar síntomas de síndrome de serotonina

Evaluación Cardiovascular: Los pacientes deben tener revisión periódica de presión arterial.

Después del tratamiento

Para suspender el tratamiento con IRSN que han durado más de 3 semanas, se debe reducir gradualmente la dosis para minimizar los síntomas de abstinencia y detectar síntomas reemergentes. Las razones para una titulación más lenta (por ejemplo, más de 4 semanas) incluyen el uso de un medicamento con una vida media <24 horas, antecedentes de síntomas de abstinencia de antidepresivos o dosis altas de antidepresivos.

Si se presentan síntomas de abstinencia intolerables, reanude la dosis prescrita previamente y / o disminuya la dosis a un ritmo más gradual.

Los pacientes seleccionados (p. Ej., Aquellos con un historial de síndrome de discontinuación) en tratamiento a largo plazo (> 6 meses) pueden beneficiarse de una disminución gradual > 3 meses.

Reacciones adversas:

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos reportados durante el tratamiento con milnaciprán.

Tabla 1. Muestra los eventos adversos de milnaciprán.

Tipo de evento Adverso	Frecuencia reportada en promedio (%)
Cefalea	18%
Insomnio	12%
Sofoco	12%
Náuseas	37%
Estreñimiento	16%
Hiperhidrosis	9%
Palpitaciones	7%
Taquicardia	6%

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tipo de evento Adverso	Frecuencia reportada en promedio (%)
Hipertensión	5%
Edema periférico	1%
Dolor abdominal	3%
Diarrea	1%
Retención urinaria	2%
Disuria	2%
Prostatitis	2%
Disnea	2%
Fiebre	1%

Se han reportado algunos otros eventos adversos en menos del 1% post comercialización como pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, comportamiento agresivo, glaucoma de ángulo cerrado, anorexia, miocardiopatía, delirio, eritema multiforme, galactorrea, alucinación, hepatitis, hiperprolactinemia, crisis hipertensiva, hiponatremia, leucopenia, pérdida de consciencia, síndrome neuroléptico maligno, neutropenia, síndrome de tipo parkinsoniano, fenómeno de Raynaud, convulsiones, taquicardia supraventricular, trombocitopenia.

Con una frecuencia desconocida, se ha presentado síndrome de Stevens Johnson (enfermedad generalizada grave con formación de ampollas en la piel y las membranas mucosas).

Con una frecuencia desconocida, se ha presentado cardiomiopatía de Takotsubo (cardiomiopatía por estrés).

Exposición a largo plazo de milnaciprán (18 a 54 meses)

El dr. Clauw et al, demostraron en un estudio a largo plazo la eficacia y seguridad de milnaciprán en fibromialgia. Fue un estudio abierto, a largo plazo, en más de 150 pacientes adultos con fibromialgia. Después del período de cuatro semanas para confirmar el nuevo estado de referencia, los pacientes tomaron milnaciprán ≥ 100 mg / día con una mejoría de más del 50% con respecto a la exposición pre-milnaciprán según puntuaciones de dolor con la Escala Visual Análoga (EVA). Entre los 150 pacientes analizados en cuanto a seguridad y eficacia, las características demográficas y clínicas fueron similares entre los grupos de tratamiento. En estos pacientes, la exposición total promedio del tratamiento con milnaciprán en todos los estudios previos fue de 36.1 meses (rango, 17.9 a 54.4 meses). Durante este periodo doble se presentó solo una interrupción prematura en dos pacientes que recibieron milnaciprán (uno con náuseas y vómitos y otro con frecuencia cardiaca elevada e hipertensión) y ningún paciente que recibió placebo. El único evento adverso grave (dolor torácico no cardíaco) se informó en un paciente tratado con milnaciprán. Sin embargo, en este periodo tan largo de seguimiento de este estudio no se presentó ninguna muerte. Este estudio concluyo que en pacientes que recibieron milnaciprán por un promedio hasta de 4.5 años, presenta buena seguridad cuando se compara con placebo, además la pérdida de respuesta terapéutica al suspender el tratamiento proporciona evidencia de la eficacia a largo plazo de milnaciprán en fibromialgia.

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas que han sido observadas durante el estudio:

Tabla 2. Reacciones Adversas que han sido observadas durante el estudio a largo plazo (17.9 a 54.4 meses)

Evento adverso	Placebo (n=50) (%)	Milnaciprán (n=100) (%)
Náuseas	29 (58)	47 (47)
Cefalea	1 (2)	4 (4)
Vómito	0	4 (4)
Sinusitis	1 (2)	4 (4)
Infección respiratoria	3 (6)	4 (4)
fatiga	2 (4)	4 (4)
Dolor en extremidades	1 (2)	2 (2)
Caídas	0	4 (4)
Artralgias	1 (2)	3 (3)
Fibromialgia	1 (2)	3(3)
Edema periférico	3 (6)	2 (2)
Influenza	2 (4)	1 (1)
Irritabilidad	3 (6)	0
Dolor de cuello	2 (4)	0

Interacciones:

Alcohol (etílico): puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina. Específicamente, pueden aumentar los riesgos de deterioro psicomotor. El alcohol etílico puede aumentar el efecto hepatotóxico de los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina (Particularmente duloxetina y milnaciprán). Se debe aconsejar a los pacientes que reciben IRSN que eviten el consumo de alcohol. Controlar el aumento del deterioro psicomotor y la hepatotoxicidad en pacientes que consumen alcohol durante el tratamiento con IRSN. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia de ser el caso.

Alfa / Beta-Agonistas: los IRSN pueden aumentar la taquicardia y el efecto vasopresor de los Alfa / Beta. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia de ser el caso

Agonistas alfa2: los IRSN reducen el efecto antihipertensivo de los agonistas alfa2. Excepciones: Riesgo C: monitorizar la terapia

Anticoagulantes: los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto adverso ó tóxico de los anticoagulantes aumentando el riesgo de sangrado, considere



cuidadosamente los riesgos y beneficios de esta combinación y vigile de cerca. Riesgo C: monitorizar la terapia

Antieméticos (Antagonistas 5HT₃): Puede mejorar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina. Esto podría resultar en el síndrome de serotonina. Riesgo C: monitorizar la terapia

Agentes antipsicóticos: los moduladores de serotonina pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de los agentes antipsicóticos. Específicamente pueden aumentar el bloqueo de la dopamina, posiblemente aumentando el riesgo de síndrome neuroléptico maligno. De tal manera que los agentes antipsicóticos pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina. Riesgo C: monitorizar la terapia

Dapoxetina: puede aumentar el efecto adverso / tóxico de los moduladores de serotonina. Riesgo X: evitar la combinación

Digoxina: El milnaciprán puede aumentar el efecto adverso / tóxico de la digoxina. El riesgo de hipotensión postural y taquicardia puede aumentar, especialmente con digoxina IV. Evite el uso concomitante de digoxina intravenosa (IV) en pacientes que reciben Milnaciprán. Tenga cuidado al utilizar digoxina y Milnaciprán por vía oral, y vigile de cerca la posible hipotensión postural y la taquicardia. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Glucosamina: puede aumentar el efecto antiplaquetario de agentes con propiedades antiplaquetarias. Riesgo C: monitorizar la terapia

Hierbas (propiedades anticoagulantes / antiplaquetarias) (p. Ej., Alfalfa, anís, arándano): pueden aumentar el efecto adverso o tóxico de los agentes con propiedades antiplaquetarias. Puede ocurrir sangrado. Evite la combinación cuando sea posible. Si se usa, vigile más de cerca la evidencia de sangrado. Suspenda los productos herbales con anticoagulantes o antiplaquetarios 2 semanas antes de los procedimientos quirúrgicos, dentales o invasivos. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Productos de radiofármacos por Iobenguane: los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina pueden disminuir el efecto terapéutico de los productos de radiofármacos de Iobenguane. Descontinuar todos los medicamentos que puedan inhibir o interferir con el transporte o la absorción de catecolamina durante al menos 5 vidas medias biológicas (10 a 20 horas) antes de la administración de Iobenguane. No administre estos medicamentos hasta al menos 7 días después de cada dosis de Iobenguane. Riesgo X: evitar la combinación

Linezolid: puede aumentar el efecto serotoninérgico de los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina. Esto podría resultar en el síndrome de serotonina. Manejo: Considerar alternativas a esta combinación siempre que sea posible, e interrumpir los inhibidores de la recaptación de serotonina / norepinefrina (IRSN) antes de la administración de linezolid. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Linezolid: puede aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina. Esto podría resultar en el síndrome serotoninérgico. Suspenda los moduladores de serotonina 2 semanas antes de la administración de linezolid. Si se necesita un inicio urgente de linezolid, suspenda inmediatamente los moduladores de serotonina y vigile de cerca.

Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Azul de metileno: los IRSN pueden aumentar el efecto serotoninérgico del azul de metileno. Riesgo X: evitar la combinación

Metoclopramida: puede aumentar el efecto adverso de los IRSN. Si es posible se deben buscar alternativas a esta combinación. Por síndrome neuroléptico maligno o síndrome serotoninérgico. Riesgo D: considerar la modificación de la terapia

IMAO: pueden aumentar el efecto serotoninérgico de los IRSN. Riesgo X: evitar la combinación

Salicilatos: los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de los salicilatos. Puede aumentar el riesgo de sangrado. Riesgo C: monitorizar la terapia

Moduladores de serotonina: pueden aumentar el efecto adverso / tóxico de otros moduladores de serotonina. El desarrollo del síndrome de serotonina puede ocurrir. Excepciones: nicergolina; Tedizolid. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tedizolid: Puede aumentar el efecto serotoninérgico de los moduladores de serotonina. Esto podría resultar en el síndrome de serotonina. Riesgo C: monitorizar la terapia

Agentes trombolíticos: los agentes con propiedades antiplaquetarias pueden aumentar el efecto anticoagulante de los agentes trombolíticos. Riesgo C: monitorizar la terapia

Tramadol: los moduladores de serotonina pueden aumentar el efecto adverso de tramadol. El riesgo de convulsiones puede aumentar o un síndrome serotoninérgico. Riesgo C: monitorizar la terapia

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Grupo Etario: Adultos mayores de 24 años.

Dosificación:

Ultraflam®, se administra por vía oral, según formula médica para el tratamiento de la Fibromialgia exclusivamente.

Inicio de la terapia: Titulación: Se puede hacer titulación de la dosis de acuerdo con este programa:

Iniciar Ultraflam® de 12,5 mg una vez en el primer día,
Días 2 y 3: Ultraflam® 12,5 mg dos veces al día
Días 4 a 7: Ultraflam® 25 mg dos veces al día
Después del día 7: Ultraflam® 50 mg dos veces al día.

Mantenimiento: La dosis de mantenimiento recomendada de Ultraflam® es de 50 mg cada 12 horas por vía oral. Según la respuesta y la evaluación del médico tratante, la dosis de mantenimiento se puede aumentar hasta a 100 mg dos veces al día, según la respuesta individual.

No se han estudiado dosis mayores a 200 mg día.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Máxima dosis: Ultraflam®100mg dos veces al día (200mg vía oral al día).

Ajuste de Dosis en Falla renal

En Falla renal media (CrCl 50 a 80 ml / minuto): No se debe ajustar la dosis

En Falla renal moderada (CrCl 30 a 49 ml / minuto): Uso con precaución

Falla renal grave (CrCl $\leq$ 29 ml / minuto): En pacientes con diagnóstico de falla renal grave la dosis de mantenimiento recomendada es 25 mg dos veces al día; la dosis puede aumentarse a 50 mg dos veces al día, según la tolerancia individual.

En enfermedad renal terminal (ESRD): no se recomienda.

Ajuste de Dosis en Falla hepática

En insuficiencia hepática media a moderada: No se requiere ajuste de dosis

En insuficiencia hepática grave: no es necesario ajustar la dosis; usar con precaución según el caso y realizar monitoreo continuo

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. 2020006122 emitido mediante Acta No. 17 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
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201115192
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201115192

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que la información presentada no desvirtúa los argumentos de la Sala en cuanto a dudas sobre la relevancia clínica de la eficacia, preocupaciones de seguridad y limitada calidad de la evidencia; no aporta información clínica adicional y se limita a hacer alusión a comparaciones indirectas con otros medicamentos aprobados en la misma indicación, lo cual no se considera un soporte suficiente para establecer un balance beneficio-riesgo favorable frente a lo actualmente aceptado para la indicación propuesta.

Adicionalmente, con base en el estado del arte cabe resaltar que el producto ha sido retirado de otras agencias sanitarias y de las normas farmacológicas colombianas en la indicación como antidepresivo por no existir evidencia de un balance beneficio-riesgo favorable.

Así mismo, la Sala recomienda negar la versión primera del plan de gestión de riesgos (PGR) del producto ULTRAFAM debido a que no presenta un plan de gestión de riesgo adecuadamente estructurado, no hay un análisis para la clasificación de

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

los riesgos, y existe una confusión entre el plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización.

3.1.1.2 XOSPATA 40 mg

Expediente : 20170124
Radicado : 20191186794 / 20191190523 / 20201117922
Fecha : 09/07/2020
Interesado : Astellas Farma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 44,2 mg de fumarato de Gilteritinib (equivalente a 40 mg de Gilteritinib)

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

XOSPATA® está indicado como tratamiento de pacientes adultos afectados por leucemia mielógena aguda (LMA) recidivante o resistente con mutación en FLT3

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

En pacientes tratados se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con síntomas como convulsiones y alteraciones del estado mental. Los síntomas se han resuelto después de la suspensión del tratamiento. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM). Suspenda el tratamiento con XOSPATA® en pacientes que presenten SEPR

Prolongación del intervalo QT

El gilteritinib se ha asociado a repolarización ventricular cardíaca prolongada (intervalo QT). Realice electrocardiogramas (ECG) antes del inicio y durante el tratamiento con XOSPATA®.

Interrumpa el tratamiento y/o reduzca la dosis de XOSPATA® en pacientes que tengan un QTcF >500 ms

La hipopotasemia y la hipomagnesemia pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT. Corrija la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes y durante el tratamiento con XOSPATA®.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis; sin embargo, no se ha confirmado que exista una asociación con el gilteritinib. Evalúe y monitoree a pacientes que presenten signos y síntomas sugerentes de pancreatitis.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad embrionario-fetal y lactancia

Las mujeres embarazadas deben ser informadas acerca del posible riesgo para el feto. Debe indicarse a las mujeres con capacidad de procrear que se hagan una prueba de embarazo en los siete días previos al comienzo del tratamiento con XOSPATA[®], y que usen anticonceptivos efectivos en el transcurso de dicho tratamiento y durante al menos 6 meses después de suspenderlo. Indique a los varones con parejas mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo efectivo en el transcurso de su tratamiento con XOSPATA[®] y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

El gilteritinib podría excretarse en la leche humana. No se recomienda amamantar durante el tratamiento con XOSPATA

Reacciones adversas:

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El gilteritinib puede causar daños fetales si se lo administra a mujeres embarazadas. No hay prácticamente datos sobre el uso del gilteritinib en mujeres embarazadas. En estudios sobre reproducción en ratas se ha demostrado que el gilteritinib suprime el crecimiento fetal, causa muertes de embriones y fetos y produce efectos teratógenos. No se recomienda la administración de XOSPATA[®] durante el embarazo ni en mujeres con capacidad de procrear que no usen métodos anticonceptivos. Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear se hagan una prueba de embarazo 7 días antes de iniciar el tratamiento con XOSPATA[®], y que usen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpirlo. Indique a los varones con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo efectivo en el transcurso de su tratamiento con XOSPATA[®] y durante al menos 4 meses después de la última dosis

Lactancia

Se desconoce si el gilteritinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos disponibles de estudios en animales han detectado excreción del gilteritinib y sus metabolitos en la leche de ratas lactantes y su distribución a los tejidos en crías lactantes a través de la leche

No puede descartarse la posibilidad de que existan riesgos para los recién nacidos/lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con XOSPATA[®].

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto del uso del gilteritinib en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y maquinarias

El gilteritinib afecta ligeramente la capacidad para manejar vehículos y maquinarias. Algunos pacientes tratados con XOSPATA[®] han presentado mareos; esto debe tomarse en consideración al determinar la capacidad de un paciente para manejar vehículos o maquinarias

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de XOSPATA® se evaluó en 319 pacientes con LMA recidivante o resistente que recibieron al menos una dosis de 120 mg de gilteritinib. Los ensayos clínicos comprendieron un ensayo de fase 3 multinacional con control activo (2215-CL-0301) y dos ensayos de respados de fase 1/2 de aumento escalonado de la dosis (2215-CL-0101 y 2215-CL-0102). Al momento del análisis final, la mediana de la duración de la exposición a XOSPATA® fue de 111 días (intervalo: 4 a 1320 días).

Las reacciones adversas al fármaco (RAF) más frecuentes con el gilteritinib fueron: aumento del nivel sanguíneo de creatina fosfocinasa (93,4%); aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (82,1%); aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (80,6%); aumento del nivel sanguíneo de fosfatasa alcalina (68,7%); diarrea (35,1%); fatiga (30,4%); náuseas (29,8%); estreñimiento (28,2%); tos (28,2%); edema periférico (24,1%); disnea (24,1%); mareos (20,4%); hipotensión (17,2%); dolor en una extremidad (14,7%); astenia (13,8%); artralgia (12,5%), y mialgia (12,5%).

Las RAF graves más frecuentes fueron aumento de la ALT (4,1%), diarrea (4,7%), aumento de la AST (3,1%), hipotensión (2,8%) y disnea (3,4%).

Lista tabulada de las reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Reacción adversa al fármaco	XOSPATA® 120 mg diarios (N = 319)		
	Todos los grados %	Grados 3/4 %	Categoría de frecuencia
Trastornos cardíacos			
Derrame pericárdico	4,1	0,9	Frecuente
Pericarditis	1,6	0	Frecuente
Insuficiencia cardíaca	1,3	1,3	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	35,1	4,1	Muy frecuente
Náuseas	29,8	1,9	Muy frecuente
Estreñimiento	28,2	0,6	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	30,4	3,1	Muy frecuente
Edema periférico	24,1	0,3	Muy frecuente
Astenia	13,8	2,5	Muy frecuente
Malestar general	4,4	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Reacción anafiláctica	1,3	1,3	Frecuente

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Exploraciones complementarias			
Aumento del nivel sanguíneo de creatina fosfocinasa*	93,4	3,1	Muy frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa*	82,1	12,9	Muy frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa*	80,6	10,3	Muy frecuente
Aumento del nivel sanguíneo de fosfatasa alcalina*	68,7	1,6	Muy frecuente
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	8,8	2,5	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en las extremidades	14,7	0,6	Muy frecuente
Artralgia	12,5	1,3	Muy frecuente
Mialgia	12,5	0,3	Muy frecuente
Artromialgia	4,1	0,3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	20,4	0,3	Muy frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	0,6	0,6	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	28,2	0,3	Muy frecuente
Disnea	24,1	4,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión	17,2	7,2	Muy frecuente

Término preferido en MedDRA (v.19.1)
* La frecuencia se basa en valores de laboratorio central.

Interacciones:

El gilteritinib es metabolizado principalmente por enzimas del CYP3A, las cuales pueden ser inducidas o inhibidas por una diversidad de medicamentos concomitantes.

Efecto de otros fármacos sobre XOSPATA®:

Inductores del CYP3A y la gp-P

Debe evitarse la administración simultánea de XOSPATA® con inductores potentes del CYP3A y la glucoproteína P (gp-P) (p. ej., la fenitoína, la rifampicina y la hierba de San Juan), porque estos pueden reducir las concentraciones plasmáticas del gilteritinib. En sujetos sanos, la coadministración de 600 mg de rifampicina (inductor potente del CYP3A y la gp-P) hasta el equilibrio con una dosis única de 20 mg de gilteritinib redujo la media de la C_{máx} del gilteritinib en un 27% y la media de su ABC_{inf} en un 70%, frente a lo observado en los sujetos que recibieron una dosis única de gilteritinib por sí solo.

Inhibidores del CYP3A

Debe procederse con cuidado al administrar inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., voriconazol, posaconazol y claritromicina) durante el tratamiento con XOSPATA®, porque estos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del gilteritinib. Una dosis única de 10 mg de gilteritinib coadministrada con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A) (200 mg una vez al día durante 28 días) a sujetos sanos ocasionó un aumento aproximado del 20% en la media de la C_{máx} y un aumento de 2.2 veces en la media del ABC_{inf} frente a lo



observado en sujetos que recibieron una dosis única de gilteritinib por sí solo. En pacientes con LMA recidivante o resistente, la exposición del gilteritinib aumentó aproximadamente 1.5 veces al coadministrarlo con un inhibidor potente del CYP3A.

Inhibidores de la gp-P

Los datos in vitro indican que el gilteritinib es un sustrato de la gp-P (sección 5.2). Los medicamentos que sean inhibidores potentes de la gp-P (p. ej., captopril, azitromicina, carvedilol y ritonavir) podrían aumentar la exposición plasmática del gilteritinib. Evite la administración simultánea de estos medicamentos con XOSPATA® a menos que su uso se considere imprescindible para la atención del paciente.

Efectos de XOSPATA® en otros medicamentos

A partir de los datos in vitro, el gilteritinib podría reducir los efectos de medicamentos dirigidos al receptor 5HT_{2B} o al receptor sigma inespecífico (p. ej., escitalopram, fluoxetina, sertralina). Evite la administración simultánea de estos medicamentos con XOSPATA® a menos que su uso se considere imprescindible para la atención del paciente.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con XOSPATA® debe ser instaurado y supervisado por un médico con experiencia en terapias anticancerígenas.

Antes de considerar la administración de XOSPATA® debe confirmarse la presencia o ausencia de la mutación en FLT3 mediante un ensayo validado.

Posología

La dosis inicial recomendada de XOSPATA® es de 120 mg (tres comprimidos con recubrimiento pelicular de 40 mg) una vez al día.

Evalúe los parámetros bioquímicos en la sangre (incluida la creatina fosfocinasa) antes del inicio del tratamiento con XOSPATA®, el día 15 y una vez al mes a lo largo de todo el tratamiento. Realice electrocardiogramas (ECG) antes del inicio del tratamiento con XOSPATA®, el día 15 y antes del comienzo de los siguientes dos meses de tratamiento. El tratamiento deberá continuar hasta que el paciente ya no esté recibiendo ningún beneficio clínico de XOSPATA®.

Modificaciones de la dosis

En ausencia de una respuesta tras 4 semanas de tratamiento, puede aumentarse la dosis a 200 mg (cinco comprimidos con recubrimiento pelicular de 40 mg) una vez al día.

Si un paciente presenta toxicidad de grado 3 o superior que posiblemente guarde relación con XOSPATA®, interrumpa el tratamiento con el fármaco. Reanude la administración de XOSPATA® con una dosis reducida cuando la toxicidad se resuelva o mejore hasta el grado 1. La dosis diaria puede reducirse de 120 mg a 80 mg o de 200 mg a 120 mg.



Dosis omitida

Administre XOSPATA® aproximadamente a la misma hora todos los días. En caso de que se olvide o no se tome la dosis a la hora habitual, administre la dosis lo más pronto posible el mismo día y reanude el horario normal al día siguiente.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores

Disfunción hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A o B según Child-Pugh, respectivamente). XOSPATA® no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática severa (clase C según Child-Pugh)

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de XOSPATA® en niños menores de 18 años de edad.

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Para administración por vía oral.

XOSPATA® puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos con recubrimiento pelicular se deben tragar enteros con agua, sin partarlos ni triturarlos.

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. 2020006123 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto (última actualización: Julio de 2019) allegado mediante radicado No. 20191186794
- Información para prescribir (última actualización: Julio de 2019) allegado mediante radicado No. 20191186794

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 3.1.1.2, 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:

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 44,2 mg de fumarato de Gilteritinib (equivalente a 40 mg de Gilteritinib)

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Gilteritinib está indicado como tratamiento de pacientes adultos con leucemia mielógena aguda (LMA) recidivante o resistente con mutación en FLT3 confirmada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Síndrome de encefalopatía posterior reversible:

En pacientes tratados se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), con síntomas como convulsiones y alteraciones del estado mental. Los síntomas se han resuelto después de la suspensión del tratamiento. Un diagnóstico de SEPR requiere ser confirmado mediante imágenes cerebrales, de preferencia con resonancia magnética (RM).

Suspenda el tratamiento con XOSPATA® en pacientes que presenten SEPR.

Prolongación del intervalo QT:

El gilteritinib se ha asociado a repolarización ventricular cardíaca prolongada (intervalo QT).

Realice electrocardiogramas (ECG) antes del inicio y durante el tratamiento con XOSPATA®.

Interrumpa el tratamiento y/o reduzca la dosis de XOSPATA® en pacientes que tengan un QTcF >500 ms

La hipopotasemia y la hipomagnesemia pueden aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT.

Corrija la hipopotasemia o la hipomagnesemia antes y durante el tratamiento con XOSPATA®.

Pancreatitis:

Se han notificado casos de pancreatitis; sin embargo, no se ha confirmado que exista una asociación con el gilteritinib.



Evalúe y monitoree a pacientes que presenten signos y síntomas sugerentes de pancreatitis.

Toxicidad embrionario-fetal y lactancia:

Las mujeres embarazadas deben ser informadas acerca del posible riesgo para el feto.

Debe indicarse a las mujeres con capacidad de procrear que se hagan una prueba de embarazo en los siete días previos al comienzo del tratamiento con XOSPATA[®], y que usen anticonceptivos efectivos en el transcurso de dicho tratamiento y durante al menos 6 meses después de suspenderlo.

Indique a los varones con parejas mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo efectivo en el transcurso de su tratamiento con XOSPATA[®] y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

El gilteritinib podría excretarse en la leche humana. No se recomienda amamantar durante el tratamiento con XOSPATA.

Reacciones adversas:

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

El gilteritinib puede causar daños fetales si se lo administra a mujeres embarazadas.

No hay prácticamente datos sobre el uso del gilteritinib en mujeres embarazadas.

En estudios sobre reproducción en ratas se ha demostrado que el gilteritinib suprime el crecimiento fetal, causa muertes de embriones y fetos y produce efectos teratógenos.

No se recomienda la administración de XOSPATA[®] durante el embarazo ni en mujeres con capacidad de procrear que no usen métodos anticonceptivos.

Se recomienda que las mujeres con capacidad de procrear se hagan una prueba de embarazo 7 días antes de iniciar el tratamiento con XOSPATA[®], y que usen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpirlo.

Indique a los varones con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo efectivo en el transcurso de su tratamiento con XOSPATA[®] y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Lactancia

Se desconoce si el gilteritinib o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Los datos disponibles de estudios en animales han detectado excreción del gilteritinib y sus metabolitos en la leche de ratas lactantes y su distribución a los tejidos en crías lactantes a través de la leche

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No puede descartarse la posibilidad de que existan riesgos para los recién nacidos/lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con XOSPATA®.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto del uso del gilteritinib en la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para manejar vehículos y maquinarias:

El gilteritinib afecta ligeramente la capacidad para manejar vehículos y maquinarias. Algunos pacientes tratados con XOSPATA® han presentado mareos; esto debe tomarse en consideración al determinar la capacidad de un paciente para manejar vehículos o maquinarias

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de XOSPATA® se evaluó en 319 pacientes con LMA recidivante o resistente que recibieron al menos una dosis de 120 mg de gilteritinib. Los ensayos clínicos comprendieron un ensayo de fase 3 multinacional con control activo (2215-CL-0301) y dos ensayos de respaldos de fase 1/2 de aumento escalonado de la dosis (2215-CL-0101 y 2215-CL-0102). Al momento del análisis final, la mediana de la duración de la exposición a XOSPATA® fue de 111 días (intervalo: 4 a 1320 días).

Las reacciones adversas al fármaco (RAF) más frecuentes con el gilteritinib fueron: aumento del nivel sanguíneo de creatina fosfocinasa (93,4%); aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) (82,1%); aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) (80,6%); aumento del nivel sanguíneo de fosfatasa alcalina (68,7%); diarrea (35,1%); fatiga (30,4%); náuseas (29,8%); estreñimiento (28,2%); tos (28,2%); edema periférico (24,1%); disnea (24,1%); mareos (20,4%); hipotensión (17,2%); dolor en una extremidad (14,7%); astenia (13,8%); artralgia (12,5%), y mialgia (12,5%).

Las RAF graves más frecuentes fueron aumento de la ALT (4,1%), diarrea (4,7%), aumento de la AST (3,1%), hipotensión (2,8%) y disnea (3,4%).

Lista tabulada de las reacciones adversas:

A continuación, se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas

Reacción adversa al fármaco	XOSPATA® 120 mg diarios (N = 319)		
	Todos los grados %	Grados 3/4 %	Categoría de frecuencia
Trastornos cardíacos			
Derrame pericárdico	4,1	0,9	Frecuente
Pericarditis	1,6	0	Frecuente
Insuficiencia cardíaca	1,3	1,3	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	35,1	4,1	Muy frecuente
Náuseas	29,8	1,9	Muy frecuente
Estreñimiento	28,2	0,6	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	30,4	3,1	Muy frecuente
Edema periférico	24,1	0,3	Muy frecuente
Astenia	13,8	2,5	Muy frecuente
Malestar general	4,4	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Reacción anafiláctica	1,3	1,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Aumento del nivel sanguíneo de creatina fosfocinasa*	93,4	3,1	Muy frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa*	82,1	12,9	Muy frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa*	80,6	10,3	Muy frecuente
Aumento del nivel sanguíneo de fosfatasa alcalina*	68,7	1,6	Muy frecuente
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	8,8	2,5	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor en las extremidades	14,7	0,6	Muy frecuente
Artralgia	12,5	1,3	Muy frecuente
Mialgia	12,5	0,3	Muy frecuente
Artromialgia	4,1	0,3	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Mareos	20,4	0,3	Muy frecuente
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	0,6	0,6	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	28,2	0,3	Muy frecuente
Disnea	24,1	4,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión	17,2	7,2	Muy frecuente

Término preferido en MedDRA (v.19.1)
* La frecuencia se basa en valores de laboratorio central.



Interacciones:

El gilteritinib es metabolizado principalmente por enzimas del CYP3A, las cuales pueden ser inducidas o inhibidas por una diversidad de medicamentos concomitantes.

Efecto de otros fármacos sobre XOSPATA®:

Inductores del CYP3A y la gp-P

Debe evitarse la administración simultánea de XOSPATA® con inductores potentes del CYP3A y la glucoproteína P (gp-P) (p. ej., la fenitoína, la rifampicina y la hierba de San Juan), porque estos pueden reducir las concentraciones plasmáticas del gilteritinib. En sujetos sanos, la coadministración de 600 mg de rifampicina (inductor potente del CYP3A y la gp-P) hasta el equilibrio con una dosis única de 20 mg de gilteritinib redujo la media de la $C_{máx}$ del gilteritinib en un 27% y la media de su ABC_{inf} en un 70%, frente a lo observado en los sujetos que recibieron una dosis única de gilteritinib por sí solo.

Inhibidores del CYP3A

Debe procederse con cuidado al administrar inhibidores potentes del CYP3A (p. ej., voriconazol, posaconazol y claritromicina) durante el tratamiento con XOSPATA®, porque estos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del gilteritinib. Una dosis única de 10 mg de gilteritinib coadministrada con itraconazol (inhibidor potente del CYP3A) (200 mg una vez al día durante 28 días) a sujetos sanos ocasionó un aumento aproximado del 20% en la media de la $C_{máx}$ y un aumento de 2.2 veces en la media del ABC_{inf} frente a lo observado en sujetos que recibieron una dosis única de gilteritinib por sí solo. En pacientes con LMA recidivante o resistente, la exposición del gilteritinib aumentó aproximadamente 1.5 veces al coadministrarlo con un inhibidor potente del CYP3A.

Inhibidores de la gp-P

Los datos in vitro indican que el gilteritinib es un sustrato de la gp-P (sección 5.2). Los medicamentos que sean inhibidores potentes de la gp-P (p. ej., captoprilo, azitromicina, carvedilol y ritonavir) podrían aumentar la exposición plasmática del gilteritinib. Evite la administración simultánea de estos medicamentos con XOSPATA® a menos que su uso se considere imprescindible para la atención del paciente.

Efectos de XOSPATA® en otros medicamentos:

A partir de los datos in vitro, el gilteritinib podría reducir los efectos de medicamentos dirigidos al receptor 5HT_{2B} o al receptor sigma inespecífico (p. ej., escitalopram, fluoxetina, sertralina). Evite la administración simultánea de estos medicamentos con XOSPATA® a menos que su uso se considere imprescindible para la atención del paciente.

Vía de administración: Oral

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con XOSPATA® debe ser instaurado y supervisado por un médico con experiencia en terapias anticancerígenas.

Antes de considerar la administración de XOSPATA® debe confirmarse la presencia o ausencia de la mutación en FLT3 mediante un ensayo validado.

Posología:

La dosis inicial recomendada de XOSPATA® es de 120 mg (tres comprimidos con recubrimiento pelicular de 40 mg) una vez al día.

Evalúe los parámetros bioquímicos en la sangre (incluida la creatina fosfocinasa) antes del inicio del tratamiento con XOSPATA®, el día 15 y una vez al mes a lo largo de todo el tratamiento. Realice electrocardiogramas (ECG) antes del inicio del tratamiento con XOSPATA®, el día 15 y antes del comienzo de los siguientes dos meses de tratamiento.

El tratamiento deberá continuar hasta que el paciente ya no esté recibiendo ningún beneficio clínico de XOSPATA®.

Modificaciones de la dosis:

En ausencia de una respuesta tras 4 semanas de tratamiento, puede aumentarse la dosis a 200 mg (cinco comprimidos con recubrimiento pelicular de 40 mg) una vez al día.

Si un paciente presenta toxicidad de grado 3 o superior que posiblemente guarde relación con XOSPATA®, interrumpa el tratamiento con el fármaco. Reanude la administración de XOSPATA® con una dosis reducida cuando la toxicidad se resuelva o mejore hasta el grado 1. La dosis diaria puede reducirse de 120 mg a 80 mg o de 200 mg a 120 mg.

Dosis omitida:

Administre XOSPATA® aproximadamente a la misma hora todos los días. En caso de que se olvide o no se tome la dosis a la hora habitual, administre la dosis lo más pronto posible el mismo día y reanude el horario normal al día siguiente.

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Disfunción hepática:

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clases A o B según Child-Pugh, respectivamente). XOSPATA® no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática severa (clase C según Child-Pugh).

Disfunción renal:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de XOSPATA® en niños menores de 18 años de edad.

No hay datos disponibles.

Forma de administración:

Para administración por vía oral.

XOSPATA® puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos con recubrimiento pelicular se deben tragar enteros con agua, sin partarlos ni triturarlos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Fumarato de Gilteritinib 44,2 mg equivalente a Gilteritinib 40 mg
Tableta

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

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir allegados con radicado No. 20191186794 en cuanto a la indicación y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

Por último, una vez revisada la versión 0.2 del plan de gestión de riesgos (PGR) del producto Xospata, la Sala solicita presentar junto con la solicitud de registro sanitario para el análisis por parte del grupo de programas especiales-Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos una versión actualizada del Plan de Gestión de Riesgos donde se aclare la no inclusión en los riesgos potenciales de: eventos adversos pulmonares, trastornos gastrointestinales graves y trastornos oculares, o bien incluirlos en la nueva versión 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.

3.1.1.3. XIDROPA® DROXIOPA 100mg CÁPSULA

Expediente : 20178250
Radicado : 20201058216
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada cápsula contiene 100mg de Droxidopa

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Droxidopa está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspenda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.

Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Hiperpirexia y confusión: Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Problemas relacionados con la enfermedad:

- **Enfermedad cardiovascular:** Droxidopa puede exacerbar la cardiopatía isquémica existente, las arritmias y falla cardíaca congestiva; considere el riesgo potencial antes de iniciar la terapia.
- **Implicaciones para el embarazo:** No hay datos disponibles sobre el uso de droxidopa en mujeres embarazadas ni del riesgo de defectos congénitos importantes o aborto y aunque droxidopa no ha producido toxicidad reproductiva significativa en ratas o conejos hembra embarazadas o en sus fetos, se han observado eventos adversos en algunos estudios de reproducción animal.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Consideraciones en lactancia materna: No se sabe si droxidopa se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no es recomendada su prescripción en lactancia materna.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes que ocurren droxidopa son:

Sistema Nervioso Central: Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.

Cardiovascular: Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo

Gastrointestinal: Náusea (9%)

Ensayos a largo plazo: Estos estudios de etiqueta abierta han reportados caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.

Estudios Postmarketing: Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

Tabla 6: Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones:

Carbidopa: Puede disminuir el efecto terapéutico de Droxidopa. Carbidopa puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de Droxidopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa, Sin embargo, el uso concomitante de inhibidores selectivos de MAO-B, si se pueden administrar, como rasagilina o selegilina, ya que estos se permitieron en los ensayos clínicos con droxidopa

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Agonistas del receptor serotonina 5-HT1D: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Efedrina, midodrina, triptanos y Linezolid: Pueden aumentar el efecto hipertensivo de



Droxidopa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de XIDROPA® (Droxidopa) es:

En hipotensión ortostática neurogénica: Dosis inicial de 100 mg 3 veces al día por vía oral; se puede incrementar 100 mg 3 veces al día cada 24 a 48 horas según respuesta sintomática, con dosis máxima de 1800 mg / día.

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:

- Depuración de creatinina > 30 mL / min: No es necesario realizar ajustes de dosis. En depuración de creatinina ≤30 mL / minuto: no se ha estudiado a profundidad. Por tal razón no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada

Insuficiencia hepática:

- Un análisis farmacocinético en cuanto a la función hepática, evaluada por aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, no influyó con la exposición de droxidopa, sin embargo, no se han realizado estudios con pacientes de falla hepática. Al parecer no se necesitan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.

Adulto mayor:

- No es necesario ajustar dosis en geriatría.
- Pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058216
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201058216

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

Presentar estudios con un comparador activo o justificar la razón para no realizarlos, teniendo en cuenta que se dispone de alternativas.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los estudios de seguridad y eficacia que presentan con la solicitud, cursan con limitaciones metodológicas que implican alto riesgo de sesgo que impiden decidir sobre el balance beneficio/riesgo.

Adicionalmente, no se evidencia eficacia en todos los estudios y en los que se evidencia, es máximo por dos semanas. En la información allegada por el interesado, incluyen comentarios de expertos que sugieren la necesidad de realizar estudios de mejor calidad metodológica y mayor duración.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), revisada la versión 02-2018 del producto Xidropa, la Sala solicita detallar el proceso educativo propuesto para médicos y pacientes, además, allegar la totalidad del material educativo mencionado en las medidas de minimización de riesgo adicionales.

En cuanto al estudio de bioequivalencia, la Sala considera que el interesado debe:

1. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vitro del producto XIDROPA 100 mg Cápsulas e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
2. Allegar fórmula cualicuantitativa del producto test empleado en el desarrollo del estudio in vitro. Así mismo, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco y que el producto de prueba es idéntico al producto farmacéutico que presenta para su registro (numeral 7.8 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).
3. Allegar certificados de estándares empleados en el desarrollo del estudio.
4. Allegar Cromatogramas representativos de la validación de pH 4.5 y 6.8.
5. Justificar por qué no se determinó el valor f_2 para realizar la comparación de perfiles de disolución de pH 4.5. Se empleó el modelo de series de tiempo basado en intervalos de confianza, lo cual está fuera del alcance del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016. Así mismo se concluye que no hay similitud en los perfiles de disolución.
6. Justificar por qué no se determinó el factor de similitud (f_2) para la comparación de los perfiles de disolución de pH 6.8, incumpliendo así lo establecido en el protocolo del estudio de perfiles de disolución (CE-PPD.1910) numeral 7.1.4: “para aplicar el factor de similitud (f_2) Los coeficientes de variación porcentual en el primer tiempo de muestreo debe ser menor o igual al 20% y menor o igual al 10% en los tiempos subsecuentes.” en este estudio, los resultados de los perfiles

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de disolución de pH 6.8 muestran que los CV% de todos los puntos de muestreo son menores a lo indicado en el protocolo y no se calculó el valor de f2. Adicionalmente, la comparación de perfiles de disolución se realizó empleando la prueba estadística series de tiempo basada en intervalos de confianza, lo cual está fuera del alcance del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016 en cuanto a parámetros estadístico para demostrar similitud de perfiles de disolución.

Finalmente, en cuanto a los aspectos de calidad, éstos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.1.1.4. XIDROPA® DROXIOPA 300 mg CÁPSULA DURA

Expediente : 20178274
Radicado : 20201058501
Fecha : 12/03/2020
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada cápsula contiene 300mg de Droxidopa

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Droxidopa está indicado para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurogénica sintomática, que produce mareos ortostáticos, sensación de desvanecimiento severos, causada por disautonomías primarias, como: enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica y falla autonómica pura, adicionalmente en deficiencia de la enzima dopamina beta-hidroxilasa, y neuropatía autonómica no diabética.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a droxidopa o a cualquier componente de su formulación

Precauciones y advertencias:

Preocupaciones relacionadas con los efectos adversos:

Anafilaxia / reacciones alérgicas: se han notificado reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones pueden incluir anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria; Es posible que sea necesario un tratamiento de emergencia. Suspenda el uso e inicie el soporte médico inmediato si ocurre una reacción de hipersensibilidad.

Hipertensión supina: Droxidopa puede causar o exacerbar la hipertensión en decúbito supino, de tal manera que se aconseje a los pacientes que eleven la cabecera de la cama cuando descansen o duerman. En caso de duda, se recomienda monitorizar la presión arterial en posición supina antes y durante el tratamiento y con mayor frecuencia cuando aumente las dosis. Reduzca o suspenda droxidopa si persiste la hipertensión en decúbito supino. La presión arterial debe controlarse, tanto en decúbito supino como en la posición recomendada para dormir con almohadas. Se recomienda la última dosis del día administrarla al menos 3 horas antes de acostarse para reducir el riesgo de hipertensión en decúbito supino durante el sueño.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperpirexia y confusión: Se ha reportado un complejo de síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno; Los síntomas incluyen hiperpirexia y confusión. Observe a los pacientes con cuidado con cambios en la dosis o cuando se administre concomitantemente levodopa o si el paciente está recibiendo neurolépticos.

Problemas relacionados con la enfermedad:

- **Enfermedad cardiovascular:** Droxidopa puede exacerbar la cardiopatía isquémica existente, las arritmias y falla cardíaca congestiva; considere el riesgo potencial antes de iniciar la terapia.
- **Implicaciones para el embarazo:** No hay datos disponibles sobre el uso de droxidopa en mujeres embarazadas ni del riesgo de defectos congénitos importantes o aborto y aunque droxidopa no ha producido toxicidad reproductiva significativa en ratas o conejos hembra embarazadas o en sus fetos, se han observado eventos adversos en algunos estudios de reproducción animal.
- **Consideraciones en lactancia materna:** No se sabe si droxidopa se excreta en la leche materna. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el lactante, no es recomendada su prescripción en lactancia materna.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes que ocurren droxidopa son:

Sistema Nervioso Central: Cefalea (6% a 13%), vértigo (4 a 10%), hiperpirexia y confusión.

Cardiovascular: Hipertensión (2% to 7%). El riesgo de hipertensión en decúbito supino fue mayor en los que tomaron droxidopa vs placebo, aunque el análisis combinado de estudios no demostró un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo

Gastrointestinal: Náusea (9%)

Ensayos a largo plazo: Estos estudios de etiqueta abierta han reportados caídas, infecciones del tracto urinario, y síncope.

Estudios Postmarketing: Han reportado: Dolor abdominal, agitación, visión borrosa, accidente cerebrovascular, dolor de pecho, confusión, delirio, diarrea, fatiga, alucinaciones, hiperpirexia, reacción de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea, urticaria), deterioro de memoria, y pancreatitis

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 6: Eventos adversos reportados con droxidopa

Sistema	Evento
Sistema Nervioso Central	Cefalea, vértigo, confusión, caídas, síncope agitación, accidente cerebrovascular, deterioro de memoria e hiperpirexia
Cardiovascular	Hipertensión, dolor de pecho y fatiga
Gastrointestinal	Náusea, dolor abdominal, diarrea y pancreatitis
Infecciones	Infecciones del tracto urinario,
Ojos	Visión borrosa
Piel	Erupción cutánea y urticaria

Interacciones:

Carbidopa: Puede disminuir el efecto terapéutico de Droxidopa. Carbidopa puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito activo de Droxidopa.

Inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa, Sin embargo, el uso concomitante de inhibidores selectivos de MAO-B, si se pueden administrar, como rasagilina o selegilina, ya que estos se permitieron en los ensayos clínicos con droxidopa

Norepinefrina: Puede aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Agonistas del receptor serotonina 5-HT1D: pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Efedrina, midodrina, triptanos y Linezolid: Pueden aumentar el efecto hipertensivo de Droxidopa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de XIDROPA® (Droxidopa) es:

En hipotensión ortostática neurogénica: Dosis inicial de 100 mg 3 veces al día por vía oral; se puede incrementar 100 mg 3 veces al día cada 24 a 48 horas según respuesta sintomática, con dosis máxima de 1800 mg / día.

Dosificación en condiciones especiales:

Falla renal:

- Depuración de creatinina > 30 mL / min: No es necesario realizar ajustes de dosis. En depuración de creatinina ≤30 mL / minuto: no se ha estudiado a profundidad. Por tal razón no se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada



Insuficiencia hepática:

- Un análisis farmacocinético en cuanto a la función hepática, evaluada por aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina total, no influyó con la exposición de droxidopa, sin embargo, no se han realizado estudios con pacientes de falla hepática. Al parecer no se necesitan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve a moderada.

Adulto mayor:

- No es necesario ajustar dosis en geriatría.
- Pediatría No se ha establecido la seguridad y eficacia de droxidopa en pacientes pediátricos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201058501
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201058501

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

Presentar estudios con un comparador activo o justificar la razón para no realizarlos, teniendo en cuenta que se dispone de alternativas.

Los estudios de seguridad y eficacia que presentan con la solicitud, cursan con limitaciones metodológicas que implican alto riesgo de sesgo que impiden decidir sobre el balance beneficio/riesgo.

Adicionalmente, no se evidencia eficacia en todos los estudios y en los que se evidencia, es máximo por dos semanas. En la información allegada por el interesado, incluyen comentarios de expertos que sugieren la necesidad de realizar estudios de mejor calidad metodológica y mayor duración.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), revisada la versión 02-2018 del producto Xidropa, la Sala solicita detallar el proceso educativo propuesto para médicos y pacientes, además, allegar la totalidad del material educativo mencionado en las medidas de minimización de riesgo adicionales.

En cuanto al estudio de bioequivalencia, la Sala considera que el interesado debe:

- 1. Especificar el tamaño de lote con el que se realizó el estudio in vivo del producto XIDROPA 300 mg Cápsulas e indicar cuál es el tamaño de lote industrial. Tenga en cuenta que las muestras idealmente deben ser tomadas de lotes de escala industrial. Cuando esto no es posible se debe utilizar los lotes piloto o lotes de**

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



producción de pequeña escala, siempre que su tamaño no sea menor al 10% del tamaño de los lotes de producción esperado, o 100.000 unidades, lo que sea mayor, y que se fabriquen con la misma formulación, equipos similares y procesos previstos para los lotes de producción industrial. Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda (numeral 7.3.1 del anexo 1 de la Resolución 1124 de 2016).

2. Allegar fórmula cualicuantitativa del producto test empleado en el desarrollo del estudio de bioequivalencia (código: CE-IEC.1739). Así mismo, el interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación o en el proceso de fabricación que puedan alterar la absorción del fármaco (Numeral 7.8 del Anexo técnico 1, Resolución 1124 de 2016).
3. Allegar resultados de las pruebas de Laboratorio practicadas a los participantes del estudio de Bioequivalencia de acuerdo con lo reportado en el numeral 6 del informe de estudio clínico: verificación del estado de salud de los voluntarios. Numeral 7.2.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
4. Aclarar las investigaciones médicas realizadas antes y durante el estudio, en función de la farmacología del IFA que está siendo investigado. Numeral 7.2.4 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016.
5. Allegar información respecto al monitoreo de la salud de los participantes del estudio de bioequivalencia por parte del investigador (Numeral 7.2.5 del anexo técnico 1 de la Resolución 1124 de 2016). Se evidenció que el sujeto 8 del estudio presentó problemas gastrointestinales que no se monitoreó durante el estudio.
6. Allegar certificados de estándares empleados durante el desarrollo del estudio.
7. Allegar los datos obtenidos del parámetro de la estabilidad a largo plazo del analito en la matriz en condiciones de congelamiento. Tenga en cuenta que las muestras QC deben ser almacenadas en el congelador bajo las mismas condiciones y por lo menos por el mismo tiempo de duración que las muestras del estudio.
8. Allegar resultado de la potencia estadística obtenida para los parámetros farmacocinéticos principales evaluados en el estudio de bioequivalencia.
9. Allegar la Póliza de riesgo que cubrió a los voluntarios en el estudio.

Finalmente, en cuanto a los aspectos de calidad, éstos se relacionarán y detallarán en el acto administrativo correspondiente.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

**3.2.1 RUXIENCE ® 100 mg/10 mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN
RUXIENCE ® 500 mg/ 50 mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN**

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 20167785
Radicado : 20191153252 / 20201105068
Fecha : 18/06/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial (10mL) contiene 100mg de Rituximab
Cada vial (50mL) contiene 500mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- Ruxience® 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.
- Ruxience® en asociación con metrotexato 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.
- Ruxience® 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.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para su administración en linfoma no Hodgkin y en leucemia linfocítica crónica: Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los otros excipientes de la fórmula.

Infecciones activas y severas.

Pacientes en un estado de inmunocompromiso severo.

Contraindicaciones para su administración en artritis reumatoide, Vasculitis activa grave asociada a ANCA.

Hipersensibilidad al principio activo o a las proteínas murinas, o a cualquiera de los otros excipientes de la fórmula.

Infecciones activas y severas.

Pacientes en un estado de inmunocompromiso severo.

Insuficiencia cardíaca severa (Clase IV de la NYAH (Asociación del Corazón de New York) o enfermedad cardíaca no controlada y severa.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse (o indicarse) claramente en el archivo del paciente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han informado muy pocos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva fatal (LMP) después de la administración de rituximab. Los pacientes deben monitorearse en intervalos regulares para detectar cualquier síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de uno existente, o para detectar los signos que puedan señalar LMP. Si se sospecha de LMP, deben suspenderse el resto de las dosificaciones hasta que se haya descartado la LMP. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican disfunción neurológica y, de ser así, si es que estos síntomas pueden ser indicadores de LMP. Se debe considerar la consulta con un neurólogo, según la indicación clínica.

Si existe cualquier duda, se deberá considerar realizar evaluaciones adicionales, incluida una imagen por resonancia magnética (IRM), de preferencia utilizando medios de contraste, un análisis del líquido cefalorraquídeo (CSF) para la detección de ADN del virus JC y la repetición de las evaluaciones neurológicas.

Los médicos deben estar especialmente alertas a los síntomas que señalen LMP que los pacientes puedan no notar (p. ej., síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). También se le debería recomendar a los pacientes que informen a sus parejas o a sus cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos pueden notar síntomas que pasen desapercibidos para los pacientes.

Si el paciente desarrolla LMP, se debe interrumpir de forma permanente la dosificación con Ruxience®.

Después de la reconstitución del sistema inmunitario en los pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha visto la estabilización o una mejoría en el resultado. Se desconoce si la detección temprana de la LMP y la suspensión de la terapia con rituximab puede generar una estabilización similar o un mejor resultado.

Linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Reacciones relacionadas con la infusión.

Rituximab se asocia con reacciones relacionadas con la infusión, lo que puede estar relacionado con la liberación de citoquinas y/u otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser indistinguible a nivel clínico de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

Este conjunto de reacciones, que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, el síndrome de lisis tumoral y las reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad, se describe a continuación.

Se han informado reacciones severas relacionadas con la infusión con desenlace mortal durante la administración poscomercialización de la formulación intravenosa de rituximab, con un inicio entre 30 minutos y 2 horas después del comienzo de la primera infusión intravenosa de rituximab. Estas se caracterizaron por eventos pulmonares y, en algunos casos, incluyeron lisis tumoral rápida y características de síndrome de lisis tumoral en

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



conjunto con fiebre, escalofríos, rigidez, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas severo se caracteriza por disnea severa, por lo general acompañada de broncoespasmo e hipoxia, así como de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda y el aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) y puede estar asociada con una insuficiencia respiratoria aguda y la muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos como infiltración pulmonar intersticial o edema, visible mediante una radiografía de tórax. El síndrome a menudo se manifiesta en el plazo de una o dos horas después del inicio de la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración pulmonar tumoral pueden estar en mayor riesgo de presentar un resultado deficiente y deberían tratarse con mucho más cuidado. En los pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas severo se deberá interrumpir su infusión de forma inmediata y deberán recibir un tratamiento sintomático agresivo. Ya que el deterioro podría seguir a la mejoría inicial de los síntomas clínicos, estos pacientes deberán ser monitoreados minuciosamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado. El tratamiento adicional de los pacientes después de la resolución total de los signos y síntomas rara vez ha generado la repetición del síndrome de liberación de citoquinas severo.

Los pacientes con una alta carga tumoral o con una alta cantidad de células malignas circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$), como los pacientes con LLC, que pueden tener mayor riesgo de desarrollar especialmente un síndrome de liberación de citoquinas severo, deben tratarse con sumo cuidado. Estos pacientes se deben monitorear minuciosamente durante toda la primera infusión. Se debe tener en consideración el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión en estos pacientes o una dosificación dividida en dos días durante el primer ciclo y durante cualquier ciclo posterior si el recuento de linfocitos se mantiene $>25 \times 10^9/L$.

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión de todas las clases en el 77% de los pacientes tratados con rituximab (incluido el síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Estos síntomas, por lo general, se pueden revertir mediante la interrupción de la infusión de rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, solución salina intravenosa, o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser necesario. Consulte la sección sobre el síndrome de liberación de citoquinas anterior para conocer las reacciones severas.

Se han informado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. En contraste con el síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad reales ocurren, por lo general, dentro de unos minutos después del comienzo de la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad (p. ej., epinefrina [adrenalina], antihistamínicos y glucocorticoides) deberán estar disponibles para utilizarse inmediatamente en el caso de que se presentara un evento de reacción alérgica durante la administración de rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden ser similares a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Se han informado reacciones atribuidas a la hipersensibilidad con menor frecuencia que aquellas atribuidas a la liberación de citoquinas.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adicionales que se informaron en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Ya que puede producirse hipotensión durante la administración de rituximab, se debe tener en consideración la suspensión de medicamentos antihipertensivos durante 12 horas antes de la infusión de Ruxience®.

Trastornos cardíacos

Se han producido eventos de angina de pecho, arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotóxica deben monitorearse con especial atención.

Toxicidades hematológicas

Aunque rituximab no es mielosupresivo en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere tratar a pacientes con recuentos de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$ y/o de plaquetas $<75 \times 10^9/L$, ya que la experiencia clínica que existe en esta población es limitada. Se ha utilizado rituximab en 21 pacientes que se sometieron a un trasplante de médula ósea autólogo y en otros grupos de riesgo con presumible función reducida de la médula ósea sin inducir mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos sanguíneos completos, incluidos recuentos de neutrófilos y de plaquetas, de manera regular durante la terapia con Ruxience®.

Infecciones

Durante la terapia con rituximab, pueden ocurrir infecciones serias, incluso con desenlaces mortales. No se debe administrar Ruxience® a pacientes con una infección activa y severa (p. ej., tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideren la administración de Ruxience® a pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o con afecciones subyacentes que puedan predisponer posteriormente a los pacientes a presentar una infección seria.

Se han informado casos de reactivación de la hepatitis B, e incluso de hepatitis fulminante con desenlace mortal, en sujetos tratados con rituximab. La mayoría de estos sujetos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. La información limitada de un estudio en pacientes con LLC recidivante/resistente al tratamiento indica que el tratamiento con rituximab también pudo haber empeorado el desenlace de las infecciones primarias de hepatitis B. Se debe realizar la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Ruxience®. Como mínimo, esto debe incluir una prueba del estado de antígenos de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y una prueba del estado de anticuerpos del núcleo de la hepatitis B (HBcAb). Estos se pueden complementar con otros marcadores apropiados, en conformidad con los lineamientos locales. Los pacientes con una enfermedad de hepatitis B activa no se deben tratar con Ruxience®. Los pacientes con resultados serológicos positivos de hepatitis B (ya sea AgHBs o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento, y además se les debe monitorear y tratar según los estándares médicos locales, a fin de prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos poco frecuentes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la administración de rituximab en el entorno poscomercialización para el tratamiento de la LLC y el linfoma no Hodgkin (LNH). A la mayoría de los pacientes se les administró rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas de microbios virales vivos atenuados luego de la terapia con rituximab no se ha estudiado en pacientes con LNH o LLC, por lo que no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos atenuados. Los pacientes tratados con Ruxience® pueden recibir inmunizaciones con vacunas inactivadas. Sin embargo, las tasas de respuestas pueden disminuir con las vacunas inactivadas. En un estudio sin aleatorización, los pacientes con LNH recidivante de bajo grado que recibieron la monoterapia de rituximab presentaron, en comparación con los controles sanos no tratados previamente, una menor tasa de respuestas a la vacunación con la memoria inmunológica del antígeno del tétano (16% frente a 81%) y el neoantígeno de hemocianina de lapa californiana (KLH) (4% frente a 76% cuando se evaluó para un aumento >2 veces en el valor de los anticuerpos). En los pacientes con LLC, si se consideran las similitudes entre ambas enfermedades, es posible asumir resultados similares; sin embargo, esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Los valores medios de los anticuerpos antes del tratamiento frente a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron sin cambios por al menos 6 meses después del tratamiento con rituximab.

Reacciones cutáneas

Se han informado reacciones cutáneas severas, como la Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlaces mortales. En caso de un evento de este tipo, si se sospecha una relación con rituximab, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.

Artritis reumatoide, Vasculitis activa grave asociada a ANCA

Poblaciones con artritis reumatoide no tratadas previamente con metotrexato (MTX)

No se recomienda la administración de rituximab en pacientes no tratados previamente con MTX, debido a que no se ha establecido una relación favorable de riesgos frente a beneficios.

Reacciones relacionadas con la infusión

Rituximab está asociado a reacciones relacionadas con la infusión (IRR), que pueden estar relacionadas con la liberación de citocinas y/u otros mediadores químicos. Siempre se debe administrar una medicación que conste de un medicamento analgésico/antipirético y un medicamento antihistamínico antes de cada infusión de Ruxience®. En el caso de la artritis reumatoide, también se debe administrar una medicación previa con glucocorticoides antes de cada infusión de Ruxience®, con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las IRR.

Se han informado IRR severas con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide en el contexto poscomercialización. En la artritis reumatoide, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se informaron en los ensayos clínicos tuvieron una severidad leve a moderada. Los síntomas más comunes fueron reacciones alérgicas como

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el dolor de cabeza, el prurito, la irritación de la garganta, la rubefacción, la erupción, la urticaria, la hipertensión y la pirexia. En general, la proporción de pacientes que presentaron alguna reacción relacionada con la infusión fue más alta después de la primera infusión que después de la segunda en cualquier ciclo de tratamiento. La incidencia de IRR disminuyó con los ciclos posteriores. Las reacciones informadas fueron generalmente reversibles mediante la reducción de la velocidad, o la interrupción, de la infusión de rituximab, y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, cuando fue necesario. Monitoree con minuciosidad a los pacientes con afecciones cardíacas preexistentes y a los que hayan presentado reacciones cardiopulmonares adversas. Según la severidad de la IRR y la necesidad de intervenciones, interrumpa el tratamiento con Ruxience® de forma temporal o permanente. En la mayoría de los casos, se puede continuar la infusión con una reducción del 50% en la velocidad (p. ej., de 100 mg/hora a 50 mg/hora) cuando los síntomas se hayan resuelto por completo.

Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, p. ej., epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponibles para su administración inmediata en caso de una reacción alérgica durante la administración de Ruxience®.

No existen datos acerca de la seguridad de rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (NYHA, clase III) o enfermedad cardiovascular severa no controlada. En los pacientes tratados con rituximab, se ha observado incidencia de afecciones de cardiopatía isquémica preexistentes que se convierten en sintomáticas, como la angina de pecho, así como de fibrilación y aleteo auriculares. Por lo tanto, en pacientes con algún antecedente cardíaco conocido, y en los que hayan presentado reacciones cardiopulmonares adversas anteriormente, se debe considerar el riesgo de complicaciones cardiovasculares a causa de reacciones relacionadas con la infusión antes de iniciar el tratamiento con Ruxience®, y además se debe monitorear minuciosamente a los pacientes durante la administración. Ya que puede producirse hipotensión durante la infusión de rituximab, se debe considerar no administrar medicamentos antihipertensivos durante 12 horas antes de la infusión de Ruxience®.

Las IRR de los pacientes con Vasculitis activa grave asociada a ANCA fueron similares a las que se observaron en los pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos

Se han producido eventos de angina de pecho, arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por consiguiente se debe monitorear minuciosamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatías.

Infecciones

Con base en el mecanismo de acción de rituximab y en el conocimiento del importante papel de las células B en el mantenimiento de una respuesta inmunitaria normal, los pacientes tienen un riesgo mayor de infección tras la terapia con rituximab. Durante la terapia con rituximab, pueden ocurrir infecciones serias, incluso con desenlaces mortales. No se debe administrar Ruxience® a pacientes con una infección severa activa (p. ej., tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas; consulte la sección Contraindicaciones), ni a pacientes severamente inmunocomprometidos (p. ej., en quienes los niveles de células CD4 o CD8 sean muy bajos). Los médicos deben tener cuidado cuando consideren

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrar rituximab a pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o con afecciones subyacentes que pudieran predisponerlos aún más a contraer infecciones serias, como, p. ej., la hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Ruxience®.

Los pacientes que muestren signos o síntomas de infección tras la terapia con Ruxience® deben evaluarse rápidamente y tratarse de forma apropiada. Antes de administrar un siguiente ciclo del tratamiento con Ruxience®, se debe volver a evaluar a los pacientes a fin de determinar cualquier posible riesgo de infección.

Se han informado casos muy poco comunes de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal después de la administración de rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide y de enfermedades autoinmunes, incluidos el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la vasculitis.

Infecciones de hepatitis B

Se han informado casos de reactivación de la hepatitis B, incluso con desenlace mortal, en pacientes con artritis reumatoide, vasculitis activa grave asociada a ANCA tratados con rituximab.

Se debe realizar la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Ruxience®. Como mínimo, esto debe incluir una prueba del estado de antígenos de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y una prueba del estado de anticuerpos del núcleo de la hepatitis B (HBcAb). Estos se pueden complementar con otros marcadores apropiados, en conformidad con los lineamientos locales. Los pacientes con hepatitis B activa no se deben tratar con rituximab. Los pacientes con resultados serológicos positivos de hepatitis B (ya sea AgHBs o HBcAb) deben consultar a expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento, y además se les debe monitorear y tratar según los estándares médicos locales, a fin de prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía

Se deben medir los neutrófilos en la sangre antes de cada ciclo de Ruxience®, y de forma regular por hasta 6 meses después del cese del tratamiento, y en el caso de que se presenten signos o síntomas de infección.

Reacciones cutáneas

Se han informado reacciones cutáneas severas, como la Necrólisis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlaces mortales. En caso de algún evento que se sospeche relacionado con Ruxience®, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.

Inmunización

Los médicos deben revisar el estado de vacunación de los pacientes y cumplir con los lineamientos de inmunización actuales antes de la terapia con Ruxience®. La vacunación se debe completar al menos 4 semanas antes de la primera administración de Ruxience®. No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de microbios virales vivos atenuados tras la terapia con rituximab. Por lo tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas de virus vivos atenuados mientras se administre Ruxience®, ni mientras exista una disminución de las células B periféricas.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes tratados con Ruxience® pueden recibir inmunizaciones con vacunas inactivadas. No obstante, es posible que las tasas de respuesta a las vacunas inactivadas disminuyan. En un ensayo con aleatorización, los pacientes con artritis reumatoide tratados con rituximab y el metotrexato tuvieron tasas comparables de respuesta a la memoria del antígeno del tétano (39% frente a 42%) y una reducción de las tasas de respuesta a la vacuna de polisacáridos antineumocócicos (43% frente a 82% para al menos 2 serotipos del anticuerpo neumocócico) y al neoantígeno de la KLH (47% frente a 93%), cuando se administraron 6 meses después del tratamiento con rituximab, en comparación con los pacientes a los que solamente se les administró el metotrexato. Si es necesaria la inmunización con vacunas inactivadas durante el transcurso de la terapia de rituximab, esta se debe completar al menos 4 semanas antes de comenzar el siguiente ciclo de rituximab. En la experiencia general de la repetición del tratamiento con rituximab en un año para tratar la artritis reumatoide, las proporciones de pacientes con valores positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubéola, varicela y toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones en el período inicial.

Administración concomitante/secuencial de otros DMARD en la artritis reumatoide

No se recomienda la administración concomitante de Ruxience® y terapias antirreumáticas distintas a las especificadas en la indicación y posología para la artritis reumatoide.

Los datos de los ensayos clínicos son muy limitados para evaluar completamente la seguridad de la administración secuencial de otros medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores de la enfermedad (DMARD), incluidos los inhibidores del TNF y otros medicamentos biológicos, luego de la administración de rituximab. Los datos disponibles indican que la tasa de infecciones de importancia clínica no cambia cuando se utilizan tales terapias en pacientes tratados previamente con rituximab; no obstante, se debe monitorear con minuciosidad a los pacientes en busca de signos de infección si se les administran agentes biológicos y/o DMARD tras la terapia de rituximab.

Neoplasia maligna

Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Con base en la experiencia limitada con rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos actuales no parecen indicar ningún aumento en el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, en este momento no se puede descartar el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Debido al largo tiempo de retención de rituximab en los pacientes con disminución de las células B, las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ruxience®, y por 12 meses luego de su finalización.

Embarazo

Se conoce que las inmunoglobulinas IgG cruzan la barrera placentaria.

No se han estudiado en ensayos clínicos los niveles de células B en neonatos humanos después de la exposición a rituximab. No se tienen datos adecuados y bien controlados de estudios en mujeres embarazadas; sin embargo, se ha informado disminución de las células B y linfocitopenia transitorias en algunos lactantes nacidos de madres que estuvieron

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



expuestas a rituximab durante el embarazo. Se han observado efectos similares en estudios en animales. Por estos motivos, no se debe administrar Ruxience® a mujeres embarazadas, a menos que el posible beneficio justifique el riesgo potencial.

Lactancia

No existen datos acerca de la presencia de rituximab en la leche humana, ni del efecto de este en los lactantes. Sin embargo, se ha detectado rituximab en la leche de monos cynomolgus lactantes, y hay presencia de IgG en la leche humana. Ya que diversos medicamentos con anticuerpos están presentes en la leche humana, aconseje a las mujeres en período de lactancia no amamantar ni durante el tratamiento ni por 6 meses después de la última dosis de Ruxience®, debido a la posibilidad de desarrollo de reacciones adversas serias en los lactantes.

Fertilidad

Los estudios en animales no revelaron efectos dañinos de rituximab sobre los órganos reproductores.

Efectos sobre la capacidad para manejar y operar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos de rituximab en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas informadas hasta la fecha sugieren que rituximab no tendría influencia significativa en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Experiencia a partir del linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de rituximab en el linfoma no Hodgkin y la LLC se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y en los datos de farmacovigilancia. Estos pacientes se trataron con una monoterapia de rituximab (como tratamiento de inducción o como tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción), o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) que se observaron con la mayor frecuencia en los pacientes tratados con rituximab fueron las IRR, que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente con las infusiones posteriores, y es inferior al 1% después de ocho dosis de rituximab.

Se produjeron eventos infecciosos (principalmente eventos bacterianos y virales) en alrededor del 30% al 55% de los pacientes con LNH durante los ensayos clínicos, y en el 30% al 50% de los pacientes con LLC durante los ensayos clínicos.

Las reacciones adversas serias al medicamento que se informaron u observaron con la mayor frecuencia fueron:

- IRR (incluidos el síndrome de liberación de citocinas y el síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Eventos cardiovasculares.

Otras RAM serias informadas incluyen la reactivación de la hepatitis B y la LMP.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las frecuencias de las RAM informadas con el tratamiento con rituximab por sí solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 RAM Informadas en Ensayos Clínicos o Durante la Farmacovigilancia en Pacientes con LNH y LLC Tratados con rituximab en Monoterapia/Tratamiento de Mantenimiento o en Combinación con la Quimioterapia

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Infección viral seria ¹ Pneumocystis jirovecii Sepsis Neumonía Infección febril Herpes zóster Infección de las vías respiratorias Infecciones fúngicas Infecciones de etiología desconocida Bronquitis aguda Sinusitis Hepatitis B ² Infecciones bacterianas Infecciones virales Bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trastornos de la coagulación Anemia aplásica Anemia hemolítica Neutropenia febril Anemia Pancitopenia Granulocitopenia Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia tardía ³ Linfadenopatía Aumento transitorio en los niveles de IgM en el suero ³
Trastornos del sistema inmunitario	Síndrome de lisis tumoral Síndrome de liberación de citocinas ⁴ Enfermedad del suero Anafilaxia Hipersensibilidad Angioedema Reacciones relacionadas con la infusión ⁴ Trombocitopenia aguda reversible relacionada con la infusión ⁴

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia Disminución del peso Edema periférico Edema facial Aumento en los niveles de la lactato deshidrogenasa en la sangre Hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Depresión Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía craneal Neuropatía periférica Parálisis del nervio facial ⁵ Pérdida de otros sentidos ⁵ Parestesia Hipoestesia Agitación Insomnio Vasodilatación Mareos Ansiedad Disgeusia
Trastornos oculares	Pérdida severa de la visión ⁵ Trastorno del lagrimeo Conjuntivitis
Trastornos del oído y el laberinto	Pérdida de la audición ⁵ Tinnitus Dolor de oído
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca ^{4 y 6} Trastorno cardíaco severo ^{4 y 6} Insuficiencia del ventrículo izquierdo Taquicardia supraventricular Taquicardia ventricular Angina Isquemia de miocardio Infarto de miocardio ^{4 y 6} Arritmia Fibrilación auricular Taquicardia Bradicardia Trastorno cardíaco
Trastornos vasculares	Vasculitis (principalmente cutánea) Vasculitis leucocitoclástica Hipertensión Hipotensión ortostática Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Insuficiencia respiratoria ⁴ Enfermedad pulmonar intersticial ⁷ Infiltración pulmonar Asma Bronquiolitis obliterante Trastorno pulmonar Hipoxia Broncoespasmo ⁴ Enfermedad respiratoria Dolor de pecho Disnea Aumento de la tos Rinitis
Trastornos gastrointestinales	Perforación gastrointestinal ⁷ Distensión abdominal Vómitos Diarrea Dolor abdominal Disfagia Estomatitis Estreñimiento Dispepsia Anorexia Irritación de la garganta Náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Reacciones cutáneas bullosas severas Síndrome de Stevens-Johnson Necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) ⁷ Urticaria Sudoración Sudores nocturnos Trastorno de la piel Prurito Erupción Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Hipertonía Mialgia Artralgia Dolor de espalda Dolor de cuello Dolor
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal ⁴
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Insuficiencia multiorgánica ⁴ Dolor tumoral Rubefacción Malestar Síndrome de resfrío Fatiga Temblores Dolor en el lugar de la infusión Fiebre Escalofríos Astenia Cefalea
Pruebas complementarias	Disminución de los niveles de IgG

¹ Consulte también la sección Infección, a continuación.

² Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en el régimen de rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC) en la LLC recidivante/resistente al tratamiento.

³ Consulte también la sección Reacciones Adversas Hematológicas, a continuación.

⁴ Consulte también la sección Reacciones Relacionadas con la Infusión, a continuación. Los casos mortales se informaron con muy poca frecuencia.

⁵ Signos y síntomas de neuropatía craneal. Ocurrió en varios momentos, hasta varios meses después de la finalización de la terapia de rituximab.

⁶ Se observaron principalmente en pacientes con alguna afección cardíaca previa y/o con quimioterapia cardiotoxica, y se asociaron en su mayoría a reacciones relacionadas con la infusión.

⁷Incluye casos mortales.

Los siguientes términos se informaron como eventos adversos durante los ensayos clínicos, pero con una incidencia similar o más baja en los grupos con rituximab que en los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección del tracto urinario, alteraciones sensoriales, pirexia.

Se informaron signos y síntomas indicativos de una reacción relacionada con la infusión en más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos, principalmente durante la primera infusión, por lo general en la primera o dos primeras horas. Generalmente, estos síntomas fueron: fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron: rubefacción, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Ocurrieron reacciones severas relacionadas con la infusión (como broncoespasmos e hipotensión) en hasta el 12% de los casos. Las reacciones adicionales que se informaron en algunos casos fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Se informaron exacerbaciones de afecciones cardíacas preexistentes, como angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citocinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria en frecuencias inferiores o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó considerablemente con las infusiones posteriores, y es <1% después de ocho dosis de un tratamiento que contenga rituximab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Rituximab induce la disminución de las células B en aproximadamente el 70% al 80% de los pacientes, pero se asoció con la disminución de las inm en el suero solamente en una pequeña porción de los pacientes.

Se informaron infecciones localizadas por candida y herpes zóster con una mayor incidencia en el grupo con rituximab en estudios aleatorizados. Se informaron infecciones severas en alrededor del 4% de los pacientes tratados con la monoterapia de rituximab. En general, se observaron frecuencias más altas de infección, incluso de infecciones de grado 3 o 4, durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab, hasta por 2 años, en comparación con el grupo en observación. No se informó toxicidad acumulativa en términos de infecciones durante un período de tratamiento de 2 años. Además, se han informado infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas —algunas mortales— con el tratamiento con rituximab. A la mayoría de los pacientes se les había administrado rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Algunos ejemplos de estas infecciones virales serias son: infecciones a causa de los virus del herpes (citomegalovirus, virus varicela-zóster y virus del herpes simple), el virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis



C. Se han informado también, en ensayos clínicos, casos mortales de LMP que han ocurrido después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento. Se han informado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría en pacientes tratados con rituximab en combinación con una quimioterapia citotóxica. En pacientes con LLC recidivante/resistente al tratamiento, la incidencia de infecciones por hepatitis B de grado 3 o 4 (reactivación e infección primaria) fue de 2% en R-FC frente a 0% en fludarabina y ciclofosfamida (FC). La progresión del sarcoma de Kaposi se ha observado en los pacientes con sarcoma de Kaposi preexistente que se han expuesto a rituximab. Estos casos ocurrieron en indicaciones no autorizadas y la mayoría de los pacientes eran positivos para VIH.

Reacciones adversas hematológicas

En ensayos clínicos de la monoterapia de rituximab administrada durante 4 semanas, se presentaron alteraciones hematológicas en una minoría de los pacientes, y fueron generalmente leves y reversibles. Se informaron casos de neutropenia severa (grado 3/4) en un 4,2% de los pacientes, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en un 1,7%. Durante el tratamiento de mantenimiento con rituximab por hasta 2 años, se informaron casos de leucopenia (5% frente a 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% frente a 4%, grado 3/4) con una incidencia mayor en comparación con el grupo en observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1%, grado 3/4) y no fue diferente entre los grupos de tratamiento. Durante el transcurso del tratamiento en los estudios con rituximab en combinación con quimioterapia, se informaron casos de leucopenia de grado 3/4 (un 88% en el grupo con rituximab en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona [R-CHOP] frente a un 79% en el grupo con CHOP, y un 23% en el grupo con R-FC frente a un 12% en el grupo con FC), neutropenia (un 24% en el grupo con rituximab en combinación con ciclofosfamida, vincristina y prednisolona [R-CVP] frente a un 14% en el grupo con ciclofosfamida, vincristina y prednisolona [CVP]; un 97% en el grupo con R-CHOP frente a un 88% frente al grupo con CHOP, un 30% en el grupo con R-FC frente a un 19% en el grupo con FC en LLC no tratada anteriormente), pancitopenia (un 3% en el grupo con R-FC frente a un 1% en el grupo con FC en LLC no tratada anteriormente), normalmente con mayor frecuencia que con el tratamiento con la quimioterapia sola. Sin embargo, el aumento en la incidencia de neutropenia en pacientes tratados con rituximab y quimioterapia no estuvo asociado con un aumento en la incidencia de infecciones e infestaciones en comparación con pacientes tratados solamente con quimioterapia. Los estudios en LLC recidivante/resistente al tratamiento y no tratada previamente han establecido que en hasta un 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia fue prolongada (definida como un mantenimiento del recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ entre los Días 24 y 42 después de la administración de la última dosis) o se presentó con aparición tardía (definida como un recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ después de 42 días posteriores a la administración de la última dosis en pacientes que no presentaron neutropenia prolongada anteriormente o que se recuperaron antes del Día 42) después del tratamiento con rituximab más FC. No hubo diferencias informadas para la incidencia de anemia. Se informaron algunos casos de neutropenia tardía que se presentaron más de cuatro semanas después de la administración de la última dosis de rituximab. En el estudio de tratamiento de primera línea de la LLC, los pacientes con clasificación C de Binet, presentaron una mayor cantidad de eventos adversos en el grupo con R-FC que en el grupo con FC (un 83% en el grupo con R-FC frente a un 71% en el grupo con FC). En el estudio de la LLC recidivante/refractaria al tratamiento, se informaron casos de trombocitopenia de grado 3/4 en un 11% de los pacientes del grupo con R-FC y en un 9% de pacientes del grupo con FC.

En estudios de rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom, se han observado aumentos transitorios en los niveles de IgM sérica después del inicio del

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento, lo que puede estar asociado con la hiperviscosidad y los síntomas relacionados. El aumento transitorio de los niveles de IgM generalmente se revirtió al menos al nivel inicial en el plazo de 4 meses.

Reacciones adversas cardiovasculares

Se informaron casos de reacciones cardiovasculares durante los ensayos clínicos de monoterapia de rituximab en un 18,8% de los pacientes, y los eventos informados con mayor frecuencia fueron de hipotensión e hipertensión. Se informaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluidas taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la administración de la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados con rituximab y los del grupo de observación. Los eventos cardíacos se informaron como eventos adversos serios (incluidos fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia miocárdica) en un 3% de los pacientes tratados con rituximab, en comparación con <1% en el grupo de observación. En estudios que evaluaron rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias de grado 3 y 4, principalmente de arritmias supraventriculares tales como taquicardia y fibrilación/aleteo auricular fue mayor en el grupo con R-CHOP (14 pacientes, 6,9%) que en el grupo con CHOP (3 pacientes, 1,5%). Todas estas arritmias ocurrieron en el contexto de la administración de una infusión de rituximab o estuvieron asociadas con condiciones predisponentes tales como fiebre, infección, infarto de agudo al miocardio o enfermedad respiratoria y cardiovascular preexistente. No se observaron diferencias entre los grupos con R-CHOP y con CHOP en la incidencia de eventos cardíacos de grado 3 y 4, incluidas insuficiencia cardíaca, enfermedad miocárdica y manifestaciones de arteriopatía coronaria. En la LLC, la incidencia general de trastornos cardíacos de grado 3 o 4 fue baja tanto en el estudio de primera línea (4% en el grupo con R-FC, 3% en el grupo con FC) como en el estudio de la enfermedad recidivante/resistente al tratamiento (4% en el grupo con R-FC, 4% en el grupo con FC).

Sistema respiratorio

Se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial, algunos con desenlace mortal.

Trastornos neurológicos

Durante el período de tratamiento (fase del tratamiento de inducción que comprende la administración de R-CHOP como máximo durante ocho ciclos), cuatro pacientes (2%) tratados con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, presentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de otros eventos tromboembólicos. En contraste, tres pacientes (1,5%) presentaron eventos cerebrovasculares en el grupo con CHOP y todos ellos se presentaron durante el período de seguimiento. En el grupo de LLC, la incidencia general de trastornos del sistema nervioso de grado 3 o 4 fue baja tanto en el estudio de primera línea (4% en el grupo con R-FC, 4% en el grupo con FC) como en el estudio de la enfermedad recidivante/refractaria al tratamiento (3% en el grupo con R-FC, 3% en el grupo con FC).

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron alteración visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



imágenes cerebrales. Los casos informados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluidas la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales

Se han observado casos de perforación gastrointestinal que en ocasiones ha conducido al fallecimiento del sujeto en pacientes que han recibido rituximab para el tratamiento de linfomas no Hodgkins. En la mayoría de estos casos, rituximab se administró con quimioterapia.

Niveles de IgG

En el ensayo clínico que evaluó el tratamiento de mantenimiento con rituximab en linfomas foliculares recidivantes/refractarios al tratamiento, la mediana de los niveles de IgG estuvo por debajo del límite inferior normal (LIN) (<7 g/L) después del tratamiento de inducción, tanto en el grupo con rituximab como en el grupo de observación. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente sobre el LIN, pero se mantuvo constante en el grupo con rituximab. La proporción de pacientes con niveles de IgG por debajo del LIN fue de cerca de un 60% en el grupo con rituximab durante el período de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% después de 2 años).

Se ha observado una cantidad reducida de casos espontáneos y casos de bibliografía de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, en algunos casos severa y con requerimiento de terapia prolongada de reemplazo con inmunoglobulinas. Las consecuencias de la disminución a largo plazo de las células B en pacientes pediátricos son desconocidas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han informado muy pocos casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y de Síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Subpoblaciones de pacientes: monoterapia de rituximab
Pacientes de la tercera edad (≥ 65 años):

La incidencia de RAM de todos los grados y de grado 3/4 fue similar en pacientes de la tercera edad en comparación con los pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad mediastínica masiva:

Hubo una mayor incidencia de RAM de grado 3/4 en pacientes con enfermedad mediastínica masiva que en pacientes sin enfermedad mediastínica masiva (25,6% frente a 15,4%). La incidencia de RAM de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento:

El porcentaje de pacientes que informaron RAM después del retratamiento con ciclos adicionales de rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que informaron RAM después de la exposición inicial (RAM de cualquier grado y de grado 3/4).

Subpoblaciones de pacientes: terapia de combinación con rituximab

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Pacientes de la tercera edad (≥65 años):

La incidencia de eventos adversos de la sangre y del sistema linfático de grado 3/4 fue mayor en los pacientes de la tercera edad que en los pacientes más jóvenes (<65 años) con LLC recidivante/resistente al tratamiento o no tratada anteriormente.
Experiencia en artritis reumatoide

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de rituximab en el tratamiento de la artritis reumatoide se basa en los datos de pacientes de ensayos clínicos y de farmacovigilancia.

El perfil de seguridad de rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa se resume en las secciones a continuación. En ensayos clínicos, más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y se les realizó un seguimiento por períodos que fluctuaron entre 6 meses y 5 años; aproximadamente 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento y más de 1000 recibieron 5 o más ciclos. La información de seguridad obtenida durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil de reacciones adversas esperado según lo que se ha observado en ensayos clínicos de rituximab.

Los pacientes recibieron 2 dosis de 1000 mg de rituximab separadas por un intervalo de dos semanas, además del metotrexato (10-25 mg/semana). Se administraron infusiones de rituximab después de una infusión intravenosa de 100 mg de metilprednisolona, y los pacientes también recibieron tratamiento con prednisolona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se detallan en la Tabla 2. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia consideradas relacionadas con la administración de rituximab fueron las IRR. La incidencia general de IRR en ensayos clínicos fue de 23% con la primera infusión y disminuyó con la administración de infusiones posteriores. Las IRR serias no fueron comunes (0,5% de los pacientes) y se observaron de manera predominante durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de la AR para rituximab, se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) (consulte la sección Reacciones adversas) y de reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia poscomercialización.

Tabla 2 Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento Informadas en Ensayos Clínicos o durante la Farmacovigilancia que se Presentaron en Pacientes con Artritis Reumatoide que Recibieron Rituximab

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Reactivación de la hepatitis B Infección de las vías respiratorias superiores Infecciones del tracto urinario Bronquitis Sinusitis Gastroenteritis Tiña del pie
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Reacción similar a la enfermedad del suero Neutropenia Neutropenia tardía
Trastornos del sistema inmunitario	Reacciones relacionadas con la infusión (edema generalizado, broncoespasmo, sibilancia, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide, hipertensión, náuseas, erupción, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, bochornos, hipotensión, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia
Trastornos psiquiátricos	Depresión Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Migraña Mareos Ciática Dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Insuficiencia cardíaca Infarto de miocardio Fibrilación auricular Aleteo auricular Angina de pecho
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Reflujo gastroesofágico Úlcera bucal Dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) Síndrome de Stevens-Johnson ² Alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia/dolor musculoesquelético Osteoartritis Bursitis
Pruebas complementarias	Disminución de los niveles de IgG ³ Disminución de los niveles de IgM ³

¹ Reacciones que se producen en el plazo de 24 horas a partir de la administración de la infusión. Consulte también las reacciones relacionadas con la infusión que se mencionan a continuación. Es posible que las IRR se produzcan como resultado de la hipersensibilidad y/o del mecanismo de acción.

² Incluye casos mortales.

³ Incluye observaciones recopiladas como parte del monitoreo de rutina del laboratorio.

Ciclos múltiples

Los ciclos múltiples del tratamiento están asociados con un perfil de RAM similar al observado después de la primera exposición. La tasa de todas las RAM después de la primera exposición a rituximab fue la más alta durante los primeros 6 meses, y disminuyó de ahí en adelante. Esto está mayormente representado por las IRR (más frecuentes durante el primer ciclo del tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones; todas más frecuentes durante los primeros 6 meses del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las RAM más frecuentes después de recibir rituximab en los estudios clínicos fueron las IRR (consulte la Tabla 2). Entre 3189 pacientes tratados con rituximab, 1135 (36%) presentaron al menos una IRR y 733/3189 (23%) de los pacientes presentaron una IRR después de la administración de la primera infusión de la primera exposición a rituximab. La incidencia de IRR disminuyó con las infusiones posteriores. En ensayos clínicos, menos de un 1% (17/3189) de los pacientes presentó una IRR grave. No hubo IRR de grado 4 según los CTC, ni se presentaron fallecimientos debido a IRR, en los ensayos clínicos. La proporción de eventos de Grado 3 según los CTC y de IRR que llevaron a la interrupción disminuyó por ciclo, y estos fueron poco frecuentes del ciclo 3 en adelante. La medicación previa con glucocorticoides intravenosos redujo de manera significativa la incidencia y la severidad de las IRR (consulte la sección Posología y la sección Reacciones adversas). Se han informado IRR severas con desenlace mortal en el contexto poscomercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión más rápida de rituximab en pacientes con artritis reumatoide, se permitió que los pacientes con AR activa moderada a severa que no presentaran una IRR seria durante o en un plazo de 24 horas a partir de su primera infusión estudiada recibieran una infusión intravenosa de rituximab de 2 horas. Los pacientes con antecedentes de una reacción seria a la infusión con una terapia biológica para la AR se excluyeron del ingreso. La incidencia, los tipos y la severidad de las IRR fueron consistentes con los que se han observado históricamente. No se observaron IRR serios.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La tasa general de infección fue de aproximadamente 94 por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con rituximab. Las infecciones fueron predominantemente leves a moderadas y constaron principalmente de infecciones de las vías respiratorias superiores e infecciones del tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueran serias o requirieran antibióticos I.V. fue de aproximadamente 4 por cada 100 años-paciente. La tasa de infecciones serias no reveló ningún aumento significativo después de varios ciclos de rituximab. Se informaron infecciones de las vías respiratorias inferiores (incluso neumonía) durante los ensayos clínicos, con una incidencia similar en los grupos con rituximab que en los grupos de control.



Se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva con desenlace mortal después de la administración de rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Esto incluye artritis reumatoide y enfermedades autoinmunes que no forman parte de la indicación, como el lupus eritematoso sistémico (SLE) y la vasculitis.

En pacientes con linfoma no Hodgkin que recibieron rituximab en combinación con una quimioterapia citotóxica, se han informado casos de reactivación de la hepatitis B (consulte Linfoma no Hodgkin). También se han informado con muy poca frecuencia casos de reactivación de infecciones de Hepatitis B en pacientes con artritis reumatoide que recibieron rituximab.

Reacciones adversas cardiovasculares

Se informaron reacciones cardíacas serias con una tasa de 1,3 por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con rituximab, en comparación con 1,3 por cada 100 años-paciente en los pacientes tratados con el placebo. Las proporciones de pacientes que presentaron reacciones cardíacas (todas o serias) no aumentaron durante múltiples ciclos.

Eventos neurológicos

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES por sus siglas en inglés)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS por sus siglas en inglés). Los signos y síntomas incluyeron alteración visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante imágenes cerebrales. Los casos informados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluidas la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia.

Neutropenia

Se observaron eventos de neutropenia con el tratamiento con rituximab, en su mayoría transitorios y leves a moderados en severidad. La neutropenia se puede presentar varios meses después de la administración de rituximab.

En los períodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, un 0,94% (13/1382) de los pacientes tratados con rituximab y un 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con el placebo desarrollaron una neutropenia severa.

Se han informado muy pocos casos de eventos neutropénicos, incluidos casos de neutropenia severa de aparición tardía y neutropenia persistente en el entorno poscomercialización, algunos de ellos asociados con infecciones mortales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han informado muy pocos casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Alteraciones en los resultados de laboratorio

Se han observado casos de hipogammaglobulinemia (niveles de IgG o de IgM por debajo del límite inferior normal) en pacientes con AR tratados con rituximab. No se observó ningún

aumento de las tasas de infecciones en general ni de infecciones serias después del desarrollo de bajos niveles de IgG o IgM.

Se ha observado una cantidad reducida de casos espontáneos y casos de bibliografía de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con rituximab, en algunos casos severa y con requerimiento de terapia prolongada de reemplazo con inmunoglobulinas. Las consecuencias de la disminución a largo plazo de las células B en pacientes pediátricos son desconocidas.

Experiencia en vasculitis activa grave asociada a ANCA

En el ensayo clínico en pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA, 99 pacientes recibieron tratamiento con rituximab (375 mg/m², una vez a la semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las RAM que se mencionan en la Tabla 3 fueron todos eventos adversos que se presentaron con una incidencia de ≥5% en el grupo con rituximab.

Tabla 3 Reacciones Adversas al Medicamento Ocurridas a los 6 Meses en ≥5% de los Pacientes que Recibieron Rituximab, y con una Frecuencia Mayor que la del Grupo Comparador en el Estudio Clínico Fundamental.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias Bronquitis Herpes zóster Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Síndrome de liberación de citocinas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Mareos Temblor
Trastornos vasculares	Hipertensión Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Disnea Epistaxis Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dispepsia Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Espasmos musculares Artralgia Dolor de espalda Debilidad muscular Dolor musculoesquelético Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Edema periférico
Pruebas complementarias	Reducción de la hemoglobina

Reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

Las IRR presentes en el ensayo clínico de la GPA y la MPA se definieron como cualquier evento adverso que se presentase en el plazo de 24 horas a partir de la administración de una infusión y que los investigadores considerasen relacionado con la infusión, en la población de seguridad. Se trató a noventa y nueve pacientes con rituximab, y un 12% presentó al menos una IRR. Todas las IRR fueron de grado 1 o 2. Las IRR más comunes incluyeron síndrome de liberación de citocinas, rubefacción, irritación de la garganta y temblor. Rituximab se administró en combinación con glucocorticoides intravenosos, los cuales pueden reducir la incidencia y la severidad de estos eventos.

Infecciones

En los 99 pacientes con rituximab, la tasa general de infección fue de aproximadamente 237 por cada 100 años-paciente (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 197%-285%) en el criterio primario de valoración de 6 meses. Las infecciones fueron principalmente leves a moderadas y constaron mayoritariamente de infecciones de las vías respiratorias superiores, herpes zóster e infecciones del tracto urinario. La tasa de infecciones serias fue de aproximadamente 25 por cada 100 años-paciente. La infección seria informada con la mayor frecuencia en el grupo con rituximab fue la neumonía, con una frecuencia de un 4%.

Neoplasias malignas

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con rituximab en el estudio clínico de vasculitis activa grave asociada a ANCA fue de 2,00 por cada 100 años-paciente en la fecha de cierre común del estudio (cuando el último paciente hubo completado el período de seguimiento). En función de las tasas de incidencia estandarizadas, la incidencia de neoplasias malignas parece ser similar a la que se informó anteriormente en pacientes con vasculitis asociada con ANCA (anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos).

Reacciones adversas cardiovasculares

Los eventos cardiovasculares se presentaron con una tasa de aproximadamente 273 por cada 100 años-paciente (IC del 95%: 149%-470%) en el criterio primario de valoración de 6 meses. La tasa de eventos cardíacos serios fue de 2,1 por cada 100 años-paciente (IC del 95%: 3%-15%). Los eventos informados con la mayor frecuencia fueron la taquicardia (4%) y la fibrilación auricular (3%).



Eventos neurológicos

Se han informado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS) en condiciones autoinmunes. Los signos y síntomas incluyeron alteración visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere confirmación mediante imágenes cerebrales. Los casos informados tenían factores de riesgo reconocidos para PRES/RPLS, incluidas la enfermedad subyacente de los pacientes, la hipertensión, la terapia inmunosupresora y/o la quimioterapia.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha informado una pequeña cantidad de casos de reactivación de la hepatitis B, algunos con desenlace mortal, en pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA tratados con rituximab en el entorno poscomercialización.

Hipogammaglobulinemia

Se observó hipogammaglobulinemia (IgA, IgG e IgM por debajo del límite inferior normal) en los pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA tratados con rituximab. A los 6 meses, en el ensayo controlado por principio activo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y de no inferioridad, 27%, 58% y 51% de los pacientes en el grupo con rituximab que tenían niveles normales de inmunoglobulina en el período inicial, presentaron niveles bajos de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con 25%, 50% y 46% de los pacientes del grupo con la ciclofosfamida. No hubo aumento en la tasa de infecciones generales ni de infecciones serias en los pacientes con bajos niveles de IgA, IgG o IgM.

Neutropenia

En el ensayo controlado por principio activo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico de no inferioridad de rituximab en pacientes vasculitis activa grave asociada a ANCA, 24% de los pacientes del grupo con rituximab (ciclo único) y 23% de los pacientes del grupo con la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de Grado 3 o superior según los CTC. La neutropenia no estuvo asociada con un aumento observado de las infecciones serias en los pacientes tratados con rituximab. El efecto de varios ciclos de rituximab sobre el desarrollo de neutropenia en los pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA no se ha estudiado en ensayos clínicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se han informado muy pocos casos de Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Estudios Clínicos Comparativos de Ruxience®

Los resultados de seguridad del programa de ensayos clínicos de Ruxience® respaldaron que los perfiles de seguridad de Ruxience®, el MabThera (producto de referencia de la UE) y el Rituxan (producto de referencia de EE. UU.) fueron comparables (consulte la Sección Propiedades Farmacodinámicas). La seguridad después de la transición del MabThera o el Rituxan al Ruxience® fue similar a la del tratamiento continuo con Ruxience®.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Actualmente, hay pocos datos sobre las posibles interacciones medicamentosas con rituximab.

En los pacientes con LLC, la administración simultánea de rituximab no pareció afectar la farmacocinética de la fludarabina ni de la ciclofosfamida. Además, no hubo ningún efecto aparente de la fludarabina ni de la ciclofosfamida sobre la farmacocinética de rituximab.

La administración simultánea de metotrexato no pareció tener un efecto sobre la farmacocinética de rituximab en los pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con valores de anticuerpos antirrituximab (anticuerpo humano antimurino o anticuerpo humano antiquimérico [HAMA/HACA]) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando son tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Ruxience® debe ser administrado bajo la supervisión estricta de un profesional de la salud experimentado, y en un ambiente en donde se disponga de inmediato con instalaciones para resucitación completa.

Siempre se debe administrar un analgésico/antipirético (p. ej., paracetamol) y un antihistamínico (p. ej., difenhidramina) como medicación previa antes de cada infusión de Ruxience®.

En pacientes con linfoma no Hodgkin y LLC, se debe considerar la premedicación con glucocorticoides si no se administra Ruxience® en combinación con quimioterapia con glucocorticoides. En pacientes con artritis reumatoide, la premedicación con 100 mg de metilprednisolona por vía intravenosa debe completarse 30 minutos antes de las infusiones de Ruxience® para disminuir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión (IRRs por sus siglas en inglés).

En pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA, se recomienda la administración de metilprednisolona por vía intravenosa de 1 a 3 días en una dosis de 1000 mg por día, previo a la primera infusión de Ruxience® (la última dosis de metilprednisolona debe ser administrada el mismo día de la primera infusión de Ruxience®). Seguido a esto se debe administrar prednisona oral 1 mg/kg/día (no exceder los 80 mg/día, y ajustar tan pronto como sea posible según la necesidad clínica) durante y después del tratamiento con Ruxience®.

Posología

Es importante revisar las etiquetas medicinales del producto para asegurar que se está administrando la formulación apropiada al paciente, según lo prescrito.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Linfoma no Hodgkin

Terapia en combinación

La dosis recomendada de Ruxience® en combinación con quimioterapia para tratamiento de inducción en pacientes con linfoma folicular refractario / recidivante o sin tratamiento previo es: 375 mg/m² de área superficial corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos.

Ruxience® debe ser administrado en el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, después de la administración intravenosa del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si aplica.

Terapia de mantenimiento:

- Linfoma folicular sin tratamiento previo: La dosis recomendada de Ruxience® usado como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular sin tratamiento previo que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg/m² de área superficial corporal una vez cada 2 meses (comenzando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un periodo máximo de 12 meses (12 infusiones en total).
- Linfoma folicular recidivante / refractario: La dosis recomendada de Ruxience® utilizada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular recidivante / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (iniciando 3 meses después de la última dosis de terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años (8 infusiones en total).

Monoterapia.

Linfoma folicular recidivante / refractario: La dosis recomendada de monoterapia con Ruxience® utilizada como tratamiento de inducción para pacientes adultos con linfoma folicular en estadio III-IV que son quimiorresistentes o se encuentran en su segunda o posterior recaída después de la quimioterapia es: 375 mg / m² de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas. Para el tratamiento de monoterapia con Ruxience® en pacientes que han respondido a un tratamiento previo de monoterapia con Ruxience® para el linfoma folicular en recaída / refractario, la dosis recomendada es: 375 mg / m² de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa una vez a la semana durante cuatro semanas.

Linfoma de células B grandes no Hodgkin.

Ruxience® debe usarse en combinación con la quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375 mg / m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos después de la infusión intravenosa del componente glucocorticoide de CHOP. La seguridad y la eficacia de Ruxience® no se han establecido en combinación con otras quimioterapias en el linfoma difuso de células B grandes no Hodgkin.

Ajustes de dosis durante el tratamiento.

No se recomiendan reducciones de dosis de Ruxience®. Cuando se administra Ruxience® en combinación con quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para los medicamentos quimioterapéuticos.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Leucemia linfocítica crónica.

La profilaxis con hidratación adecuada y la administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes del inicio de la terapia se recomienda a los pacientes con LLC para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral. Para pacientes con LLC cuyos recuentos de linfocitos son $> 25 \times 10^9 / L$, se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Ruxience® para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y / o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Ruxience® en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente y con recaída / resistentes al tratamiento es de 375 mg / m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento, seguida de 500 mg / m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada ciclo posterior durante 6 ciclos en total. La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de Ruxience®.

Artritis reumatoide

Un curso de Ruxience® consiste en dos infusiones intravenosas de 1000 mg. La dosis recomendada de Ruxience® es 1000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa de 1000 mg dos semanas después. La necesidad de cursos adicionales debe evaluarse 24 semanas después del curso anterior. Se debe dar un nuevo tratamiento en ese momento si la actividad residual de la enfermedad permanece, de lo contrario, el retratamiento se debe retrasar hasta que regrese la actividad de la enfermedad. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 16 a 24 semanas de un curso de tratamiento inicial. La terapia continuada debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Vasculitis activa grave asociada a ANCA

La dosis recomendada de Ruxience® para la inducción de la terapia de remisión de vasculitis activa grave asociada a ANCA es de 375 mg / m² de superficie corporal, administrada como una infusión intravenosa una vez a la semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total). La profilaxis para neumonía por Pneumocystis jiroveci (PCP por sus siglas en inglés) se recomienda para pacientes con vasculitis activa grave asociada a ANCA durante y después del tratamiento con Ruxience®, según corresponda.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Ruxience® en niños menores de 18 años.

No hay datos disponibles.

Ancianos

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

Método de administración.

La solución de Ruxience® preparada debe administrarse como una infusión intravenosa a través de una línea dedicada. No debe administrarse como una inyección intravenosa o bolo.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar la aparición del síndrome de liberación de citoquinas. Los pacientes que presenten evidencia de reacciones graves, especialmente disnea severa, broncoespasmo o hipoxia, deben interrumpir la infusión de inmediato. Los pacientes con linfoma no Hodgkin deben ser evaluados posteriormente para detectar signos de síndrome de lisis tumoral, incluyendo las pruebas de laboratorio apropiadas y, para la infiltración pulmonar, con una radiografía de tórax. En todos los pacientes, la infusión no debe reiniciarse hasta la resolución completa de todos los síntomas, la normalización de los valores de laboratorio y los hallazgos de la radiografía de tórax. En este momento, la infusión puede reanudarse inicialmente a no más de la mitad de la velocidad anterior. Si se producen las mismas reacciones adversas graves por segunda vez, la decisión de interrumpir el tratamiento debe considerarse seriamente caso por caso. Las reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión (IRR) generalmente responden a una reducción en la velocidad de infusión. La velocidad de infusión puede aumentar al mejorar los síntomas.

Primera infusión

La velocidad inicial recomendada para infusión es 50 mg/hora; después de los primeros 30 minutos, esta puede ser escalonada 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Infusiones posteriores

Todas las indicaciones

Las dosis subsecuentes de Ruxience® pueden ser administradas por infusión a una velocidad inicial de 100 mg/hora, y escalonadas 100 mg/hora cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/hora.

Únicamente para artritis reumatoide

Cronograma de infusión subsecuente alternativo, más rápido.

Si los pacientes no experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión con su primera o subsiguientes infusiones a una dosis de 1000 mg de Ruxience® administrada durante el programa de infusión estándar, se puede administrar una infusión más rápida para la segunda y las subsiguientes infusiones utilizando la misma concentración que en las infusiones anteriores (4 mg / mL en un volumen de 250 mL). Iniciar a una velocidad de 250 mg / hora durante los primeros 30 minutos y luego 600 mg / hora durante los siguientes 90 minutos. Si se tolera la infusión más rápida, este programa de infusión se puede utilizar cuando se administran infusiones posteriores. No se debe administrar la infusión más rápida a los pacientes que tienen una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, incluidas arritmias o reacciones graves a la infusión de cualquier terapia biológica previa o rituximab.

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. 2020002311 emitido mediante Acta No. 15 de 2019 numeral 3.2.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CDSv1.0_16Jul18_v_1.0 allegado mediante radicado No. 20191153252
- Información para prescribir versión CDSv1.0_16Jul18_v_1.0 allegado mediante radicado No. 20191153252

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial (10mL) contiene 100mg de Rituximab

Cada vial (50mL) contiene 500mg de Rituximab

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

- **Linfoma no Hodgkiniano:**

Rituximab I.V. (I.V: administración intravenosa) está indicado para el tratamiento de:

- Pacientes con linfoma no Hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- Pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- Pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;
- Pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

- **Leucemia linfocítica crónica:**

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

- **Artritis reumatoide:**

Rituximab I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;
- El tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha demostrado que Rituximab I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato.

- Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Contraindicaciones:

- Contraindicaciones para el uso en Linfoma no-Hodgkin y Leucemia linfocítica crónica:
 - Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
 - Infecciones graves y activas
 - Pacientes en un estado inmunocomprometido grave
- Contraindicaciones para el uso en artritis reumatoide y vasculitis asociadas a ANCA (VAA):
 - Hipersensibilidad al principio activo o a proteínas murinas, o a alguno de los excipientes.
 - Infecciones graves, activas
 - Pacientes en un estado inmunocomprometido grave
 - Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

Pacientes con linfoma no Hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la infusión/administración:

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

Reacciones relacionadas con la infusión de Rituximab I.V.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de Rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(>25 x 10⁹/l) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con Rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada (>25 x 10⁹/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 x 10⁹/l.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a Rituximab I.V.

Eventos pulmonares:

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de Rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida:

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de Rituximab I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los



pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con Rituximab I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la administración de Rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de Rituximab I.V.. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma:

Aunque Rituximab en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. Rituximab I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con Rituximab. Cuando Rituximab se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones:

No se debe iniciar el tratamiento con Rituximab en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con Rituximab I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el



tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de Rituximab en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación:

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con Rituximab I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con Rituximab I.V.

Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)].

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Rituximab I.V. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de Rituximab I.V. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de Rituximab I.V., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.



En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con la infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab I.V. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de Rituximab I.V. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico I.V., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá Rituximab I.V. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos. En los pacientes con GPA y PAM, Rituximab I.V. se administró en combinación con dosis altas de glucocorticoides, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia:

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de Rituximab I.V. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares:

Durante la infusión de Rituximab I.V. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión I.V. de Rituximab.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V.. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Infecciones:

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con Rituximab I.V.. Rituximab I.V. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar Rituximab I.V. a pacientes con antecedentes de



infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con Rituximab I.V. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B:

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían Rituximab I.V. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas:

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con Rituximab, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar Rituximab I.V. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con Rituximab I.V. Los médicos que 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 Rituximab I.V., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con Rituximab I.V. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con Rituximab I.V. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. La vacunación tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab I.V.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de Rituximab I.V. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab I.V., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de Rituximab I.V.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab I.V. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato:

No se recomienda administrar Rituximab I.V. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Rituximab sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, si bien la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable tal efecto.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos:

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematooncología:

Formulación intravenosa:

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con Rituximab I.V. en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Rituximab I.V. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente Rituximab en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron Rituximab como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con Rituximab I.V.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o linfoma folicular que habían recibido Rituximab I.V. en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)	Poco frecuente (≥0,1% - <1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas	Septicemia, neumonía*, infección febril*, herpes zóster*, infección respiratoria*, infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Angioedema	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia
Trastornos oculares		Trastorno de la lagrimación, conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Acúfenos, otalgia	

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)	Poco frecuente (≥0,1% - <1%)
Trastornos cardiacos		Infarto de miocardio*, arritmia, fibrilación auricular*, taquicardia, trastorno cardíaco*	Insuficiencia ventricular izquierda*, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular*, angina de pecho*, isquemia miocárdica*, bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia*, sudación, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome pseudogripal	Dolor en el lugar de la infusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con «+», en los que el recuento se basó sólo en las reacciones graves (grado ≥3 según los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI]). Sólo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC:

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de Rituximab I.V. obtenidos en ensayos clínicos comparativos que se produjeron además de las observadas en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) tratados con R-CHOP, así como de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron Rituximab I.V. en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el LDLBG (n = 202), R-CHOP contra el linfoma folicular (n = 234), R-CVP contra el linfoma folicular (n = 162) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo (n = 397) o LLC recidivante o resistente al tratamiento (n = 274)

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia#, neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, tiritona

* Incluye la reactivación y las infecciones primarias; la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.
El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.
Sólo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.
Instauración prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos <2%) o menor en los grupos de Rituximab I.V. que en los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome seudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro de la salud física general, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de Rituximab I.V. en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la combinación de Rituximab y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves:

Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

En más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión, que se observaron predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de Rituximab I.V. se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han



descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Formulación intravenosa

Tratamiento de combinación con una infusión 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el LDLBG)

En un estudio realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de Rituximab I.V. en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de Rituximab I.V., la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de Rituximab I.V. de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

Infecciones:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Rituximab I.V. indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes. El 30,3% de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas, víricas, micóticas y de causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9% de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con Rituximab I.V. se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal, en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4% de los que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4% de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio.

En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo



de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 y 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC y del 0% en el grupo de FC.

Eventos hemáticos:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3-4) en el 4,2% de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1%, y de trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

En comparación con el grupo de observación, en el grupo de Rituximab I.V. se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2% y 5%, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4% y 10%, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1% en el grupo de observación y <1% en el grupo de Rituximab I.V.). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los linfocitos B después del tratamiento de inducción con Rituximab I.V. transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC):

Durante el tratamiento en los estudios de Rituximab I.V. en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3-4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%; R-FC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%; R-FC 30% frente a FC 19% en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de Rituximab I.V. más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9% en el grupo de FC.

Eventos cardiovasculares:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión y la hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de Rituximab I.V.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en <1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab I.V.: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (<1%), isquemia miocárdica (<1%).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC):

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de Rituximab I.V. o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG:

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (<7 g/l) tanto en el grupo de observación como en el grupo de Rituximab I.V. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con Rituximab I.V. se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de Rituximab I.V. durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Eventos nerviosos:

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2% de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos en el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5% de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en

el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥65 años):

La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3-4 fue similar en los ancianos (≥65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RA de cualquier grado y 16,0% frente al 18,1% para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación

Pacientes ancianos (≥65 años):

En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos de la sangre y el sistema linfático de grado 3 y 4 fue mayor en los ancianos (65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:

La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2% en los pacientes sin gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:

El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de Rituximab fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para las RA de cualquier grado y 13,3% frente al 14,8% para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide:

Formulación intravenosa

A continuación, se resume el perfil de seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una exposición global de 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron Rituximab I.V. difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa precoz que no habían recibido tratamiento con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de Rituximab I.V., con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (v. 2.2 Posología y forma de administración en la Artritis reumatoide). En la tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia ≥2%, con una diferencia ≥2% en comparación con el grupo de

referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, tiña de los pies
Trastornos del sistema inmunitario/ Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión*: hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaringeo, edema periférico, eritema
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en el grupo de Rituximab en comparación con el placebo.
*Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentes asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.



Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de Rituximab I.V. fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con Rituximab I.V., 1.077 (35%) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, <1% (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de Rituximab I.V., en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a Rituximab I.V. La premedicación con glucocorticoides por vía I.V. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera infusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones:

La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con Rituximab I.V. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a Rituximab I.V. en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 años-paciente) está dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA:

Formulación intravenosa

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes fueron tratados con Rituximab I.V. (375 mg/m², 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Todas las RA enumeradas en la tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con Rituximab I.V. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia $\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes ($\geq 10\%$) en pacientes con VAA tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico hasta el mes 6*

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones*	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15 (15,3%)
Artralgias	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
ALT elevada	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13 (13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)

Reacciones adversas	Rituximab n = 99	Ciclofosfamida n = 98
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Reacciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	10 (10,1%)	17 (17,3%)

* El diseño del estudio permitió el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio del médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.
^a Las infecciones más frecuentes en el grupo del rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zóster.
^b Los términos notificados más frecuentemente en el grupo del rituximab fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor.



Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio clínico de la GPA y la PAM se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar, en la población de análisis de la seguridad, en un plazo de 24 horas desde el inicio de una infusión y al que los investigadores consideraran relacionado con la infusión. Se trató con Rituximab I.V. a 99 pacientes; el 12% sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor. Rituximab I.V. se administró en combinación con glucocorticoides I.V., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con Rituximab I.V., la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de Rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de incidencia estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

Alteraciones analíticas:

Formulación intravenosa

Pacientes con artritis reumatoide:

En pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad). Tras la disminución de la IgG o la IgM, no aumentó la tasa de infecciones en general o de infecciones graves.

Los episodios de neutropenia asociados al tratamiento con Rituximab I.V., la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de Rituximab I.V.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab I.V. y el 0,27% (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples ciclos, respectivamente. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de Rituximab I.V. después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA:

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con Rituximab I.V. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC.

En los pacientes tratados con Rituximab I.V., la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de Rituximab I.V. en el desarrollo de neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con Rituximab de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de Rituximab I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con Rituximab recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con Rituximab I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rituximab debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de Rituximab, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si Rituximab no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación intravenosa

La formulación I.V. de Rituximab no debe administrarse por vía S.C.

Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de Rituximab I.V. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Dosis habitual

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

-Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. (R I.V.) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

8 ciclos de R I.V. CVP (21 días/ciclo);



8 ciclos de R I.V. MCP (28 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;

6 ciclos de R I.V. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $> 5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a Rituximab I.V. pueden recibir Rituximab I.V. en una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total).

Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, Rituximab I.V. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab I.V. es de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea $>5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica:

Formulaciones intravenosas

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/\text{l}$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg I.V., poco antes de la administración de Rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía I.V., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de Rituximab I.V..

Un ciclo de Rituximab I.V. consta de 2 infusiones I.V. de 1.000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es de 1.000 mg en infusión I.V., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión I.V. de 1.000 mg.

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/ml en un volumen de 250 ml:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o Rituximab, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

La dosis recomendada de Rituximab I.V. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.



Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg I.V. al día durante 1-3 días, en combinación con Rituximab I.V., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación, se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo, según proceda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10, 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, una vez revisado el plan de gestión de riesgos-PGR, la Sala considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido, por tanto, recomienda aprobar la versión 0.2 del PGR del producto de la referencia.

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la Información para prescribir al presente concepto y allegarlos en la solicitud del registro sanitario.

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. KYPROLIS

Expediente : 20087826
Radicado : 20201108305
Fecha : 23/06/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 60mg de Carfilzomib

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: (Del Registro)

Terapia combinada

Kyprolis en combinación con lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kyprolis como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas precauciones y advertencias

Toxicidades cardíacas

Luego de la aplicación de Kyprolis, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardíaca preexistente (por ejemplo, falla cardíaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía restrictiva, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con Kyprolis, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con Kyprolis. Han ocurrido muertes por paro cardíaco dentro de un periodo de un día de la administración de Kyprolis. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardíaca fue 8%.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o isquemia cardíaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad cardíaca. Suspender Kyprolis en caso de eventos adversos cardíacos grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de Kyprolis con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2.3)].

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado [ver dosis y administración (2.1)].

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

Los pacientes con falla cardíaca clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con Kyprolis y deben permanecer bajo estricto seguimiento [ver uso en poblaciones específicas (7.5)].

Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos han sido mortales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 11% de los pacientes tratados con Kyprolis. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron Kyprolis en monoterapia. El riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault). Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda [ver dosis y administración (2.3)].

Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron Kyprolis. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de Kyprolis en el ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario [ver dosis y administración (2.1)]. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de Kyprolis hasta que se resuelva el SLT [ver dosis y administración (2.1)].

Toxicidad pulmonar

han ocurrido casos de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), falla respiratoria aguda, y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir Kyprolis [ver dosis y administración (2.3)].

Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 1% de los pacientes tratados con Kyprolis siendo grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender Kyprolis en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar Kyprolis basados en la evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2.3)].

Disnea

Se reportó disnea en 28 de los pacientes tratados con Kyprolis, siendo grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender Kyprolis en caso de disnea grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en una evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2.3), advertencias y precauciones (5.1, 5.4) y reacciones adversas (6.1)].

Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con Kyprolis. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el grupo con krd versus 9% en el grupo con RD. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el grupo con kd versus 11% en el grupo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar Kyprolis. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre Kyprolis. Si la hipertensión no se puede controlar

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de forma adecuada, suspender Kyprolis y evaluar. Considerar el reinicio de Kyprolis con base en la evaluación de riesgo/beneficio [ver dosis y administración (2)].

Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con Kyprolis. En el estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el grupo de krd versus el 6% en el grupo lenalidomida/dexametasona (RD). En el estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo Kyprolis/dexametasona (kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (VD). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con Kyprolis en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de Kyprolis y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de trombopprofilaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente.

Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con Kyprolis en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona [ver uso en poblaciones específicas (7.3)].

Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron Kyprolis. Los signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, eritema/rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de Kyprolis. Administrar dexametasona previo a Kyprolis para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión [ver dosis y administración (2)]. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

Hemorragia y trombocitopenia

se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con Kyprolis. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado [ver dosis y administración (2.3) y reacciones adversas (6.1)].

Kyprolis causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo [ver reacciones adversas (6.1)]. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con Kyprolis. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kyprolis. Reducir o suspender la administración según sea apropiado [ver dosis y administración (2.3)].

Puede presentarse hemorragia [ver reacciones adversas (6) y advertencias y precauciones (5.10)].

Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (< 1%) durante el tratamiento con Kyprolis. Kyprolis puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado [ver dosis y administración (2.3) y reacciones adversas (6.1)].

Microangiopatía trombótica

se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron Kyprolis. Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de Kyprolis y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con Kyprolis. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado PTT/SHU [ver dosis y administración (2.3)].

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron Kyprolis. El SEPR, anteriormente denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro radiológicas (IRM). Suspender Kyprolis si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con Kyprolis en pacientes que hayan presentado SEPR.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben Kyprolis.

Se debe someter a todos los pacientes a un ensayo para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento. Para los pacientes portadores del VHB, se debe considerar la profilaxis con antivirales. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Kyprolis deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante y después de la finalización del tratamiento. Considere consultar a un especialista para pacientes que dan positivo para la infección por VHB antes o durante el tratamiento.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con Kyprolis después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben sopesar los riesgos y beneficios al considerar la reanudación de la terapia en esta situación.



Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que fueron tratados con Kyprolis después de haber recibido, o al estar recibiendo terapia inmunosupresora. Se desconoce la relación causal con Kyprolis.

Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del SNC, se debe monitorear a los pacientes para detectar cualquier empeoramiento o aparición de nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que puedan ser indicativos de LMP.

Si se sospecha LMP, los pacientes deben ser remitidos de inmediato a un especialista y se deben iniciar las pruebas de diagnóstico apropiadas. Descontinúe Kyprolis si se confirma el diagnóstico de LMP.

Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados en un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con Kyprolis (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14% versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el brazo KMP. Kyprolis en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Kyprolis puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el ASC causó pérdida posimplantación y una disminución en el peso fetal [ver uso en poblaciones específicas (7.1)].

Las mujeres en edad gestacional deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Kyprolis. Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con Kyprolis y durante 30 días después de la dosis final.

Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con Kyprolis y durante 90 días después de la dosis final. Si se usa Kyprolis durante el embarazo, o si la paciente queda en embarazo durante el tratamiento con Kyprolis, se debe informar a la paciente sobre el potencial riesgo para el feto [ver uso en poblaciones específicas (7.1, 7.3) y toxicología preclínica (11.1)].

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
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 / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 9 Junio del 2020 allegado mediante radicado No. 20201108305
- Información para Prescribir Versión 1.0 allegada mediante radicado No. 20201108305

Nuevas indicaciones

Terapia Combinada

KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona, lenalidomida y dexametasona, o con dexametasona sola, está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario que han recibido una a tres líneas de tratamiento.

Monoterapia

KYPROLIS como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo bortezomib y un inmunomodulador, y han demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días siguientes de completar la terapia previa.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis recomendada

KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona.

En el caso del esquema combinado con daratumumab y dexametasona, administre KYPROLIS por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana en una infusión de 30 minutos, como se describe en las tablas 1 y 2 que figuran más adelante. Una vez a la semana un esquema de 20/70 mg/m² en una infusión de 30 minutos

KYPROLIS se administra por vía intravenosa en una infusión de 30 minutos cada semana durante tres semanas, seguida de un período de descanso de 13 días, como se muestra en la tabla 1. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administre KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en el ciclo 1 el día 1. Si se tolera, aumente la dosis a 70 mg/m² en el día 8 del ciclo 1 y de ahí en adelante. Dexametasona se administra por vía oral o intravenosa a una dosis de 20 mg en los ciclos 1 y 2 los días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23. En los ciclos 3-6, se toma a una dosis de dexametasona de 20 mg los días 1, 2, 15 y 16 y a una dosis de 40 mg el día 8 y 22. En los ciclos 7 y siguientes, se toma a una dosis de dexametasona de 20 mg los días 1 y 2 y a una dosis de 40 mg los días 8, 15 y 22.

Para los pacientes mayores de 75 años, se administran 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Administrar dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS. Por vía intravenosa se administra daratumumab a una dosis de 16 mg/kg de peso corporal real; con una dosis dividida de 8 mg/kg en el ciclo 1 los días 1 y 2. Administre 16 mg/kg una vez por semana los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2, luego cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) y luego cada 4 semanas durante los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Tabla 1: KYPROLIS una vez a la semana (infusión intravenosa de 30 minutos)

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
en combinación con daratumumab y dexametasona												
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m ²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
<u>*Para pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.</u>												

El tratamiento puede continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Para Prescribir de dexametasona y daratumumab para obtener más información sobre estos productos.

Esquema de 20/56 mg/m2 dos veces por semana mediante una infusión de 30 minutos.

KYPROLIS se administra por vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas seguidas de un período de descanso de 12 días como se muestra en la tabla 2. Cada período de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administre KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en el ciclo 1 los días 1 y 2. Si se tolera, aumente la dosis a 56 mg/m² en el día 8 del ciclo 1 y de ahí en adelante. Se administra una dosis de dexametasona de 20 mg por vía oral o intravenosa los días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 y una dosis de 40 mg por vía oral o intravenosa el día 22 de cada ciclo de 28 días. Administre dexametasona de 30 minutos a 4 horas antes de KYPROLIS.

Daratumumab se administra por vía intravenosa a una dosis de 16 mg/kg de peso corporal real; con una dosis dividida de 8 mg/kg en el ciclo 1 los días 1 y 2. Se administran 16 mg/kg una vez por semana los días 8, 15 y 22 del ciclo 1 y los días 1, 8, 15 y 22 del ciclo 2, luego cada 2 semanas durante 4 ciclos (ciclos 3 a 6) y luego cada 4 semanas durante los ciclos restantes o hasta la progresión de la enfermedad.

Tabla 2: KYPROLIS dos veces a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con daratumumab y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	8	8	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclo 2											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	16	-	-	16	-	-	16	-	-
	Ciclos 3-6											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	16	-	-	-	-	-

	Ciclo 7 y en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)*	20	20	-	20	20	-	20	20	-	40	-	-
Daratumumab (mg/kg)	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Para pacientes mayores de 75 años, administre 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa semanalmente después de la primera semana.

El tratamiento puede continuar hasta que la enfermedad progrese o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable. Consulte la Información para la prescripción de dexametasona y daratumumab para obtener más información sobre estos productos.

KYPROLIS en Combinación con Dexametasona

Para el régimen de combinación con dexametasona sola, administrar KYPROLIS por vía intravenosa una vez a la semana o dos veces a la semana como una infusión de 30 minutos como se describe en las Tablas 3 y 4 a continuación.

Régimen una vez a la semana 20/70 mg/m² mediante infusión de 30 minutos.

KYPROLIS se administra vía intravenosa como una infusión durante 30 minutos, una vez a la semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 13 días, como se muestra en la Tabla 3. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar la dosis a 70 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Se toman 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa los Días 1, 8 y 15 de todos los ciclos y el Día 22 de los Ciclos 1 a 9. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de KYPROLIS.

Tabla 3: KYPROLIS una vez a la semana (infusión de 30 minutos) en combinación con dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-

	Ciclos 2 al 9											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24 - 28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametas ona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	-
	Ciclos 10 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24 - 28
KYPROLIS (mg/m²)	70	-	-	70	-	-	70	-	-	-	-	-
Dexametas ona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	-	-	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

Régimen dos veces a la semana 20/56 mg/m² mediante infusión de 30 minutos.

KYPROLIS se administra vía intravenosa como una infusión de 30 minutos en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido por un periodo de descanso de 12 días como se muestra en la Tabla 4. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. Administrar KYPROLIS a una dosis inicial de 20 mg/m² en los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, aumentar la dosis a 56 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. Dexametasona 20 mg se administra vía oral o intravenosa los Días 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, y 23 de cada ciclo de 28 días. Administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes de administrar KYPROLIS.

Tabla 4: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 30 minutos) en Combinación con Dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	20	20	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

	Ciclos 2 en adelante											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Día 23	Días 24-28
KYPROLIS (mg/m²)	56	56	-	56	56	-	56	56	-	-	-	-
Dexametasona (mg)	20	20	-	20	20	-	20	20	-	20	20	-

El tratamiento se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consulte la Información para Prescribir de dexametasona para obtener más información sobre ese producto.

KYPROLIS en Combinación con Lenalidomida, y Dexametasona

Para el régimen de terapia combinada con lenalidomida y dexametasona, administrar KYPROLIS por vía intravenosa como infusión durante 10 minutos, dos días consecutivos, cada semana durante 3 semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días, como se muestra en la Tabla 5. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento. La dosis inicial recomendada de KYPROLIS es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a una dosis de 27 mg/m2 el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de KYPROLIS los Días 8 y 9. Interrumpir KYPROLIS después del Ciclo 18. En los Días 1-21 se administran 25 mg de lenalidomida por vía oral, y en los Días 1, 8, 15, y 22 de los ciclos de 28 días se administran 40 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa.

Tabla 5: KYPROLIS dos veces por semana (infusión de 10 minutos) en combinación con lenalidomida y dexametasona

	Ciclo 1											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
KYPROLIS (mg/m ²)	20	20	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-	
	Ciclos 2 al 12											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-	
	Ciclos 13 en adelante*											
	Semana 1			Semana 2			Semana 3			Semana 4		
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Día 22	Días 23-28	
KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-	-	-	
Dexametasona (mg)	40	-	-	40	-	-	40	-	-	40	-	
Lenalidomida	25 mg diarios los Días 1-21									-	-	

* KYPROLIS se administra hasta el Ciclo 18; posteriormente se continúa con lenalidomida y dexametasona.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable. Consultar la Información para Prescribir de lenalidomida y dexametasona sobre la administración concomitante de otros medicamentos que puedan ser necesarios con el uso de estos agentes, como la profilaxis con anticoagulantes o con antiácidos.

KYPROLIS en Monoterapia

En monoterapia, administrar KYPROLIS por vía intravenosa dos veces por semana como infusión de 10 minutos como se describe a continuación. Administrar KYPROLIS en dos días consecutivos, cada semana durante tres semanas, seguido de un periodo de descanso de 12 días. Cada periodo de 28 días se considera un ciclo de tratamiento.

Infusión de 10 Minutos de 20/27 mg/m² dos veces por semana

Administrar KYPROLIS por vía intravenosa como una infusión de 10 minutos. La dosis inicial de KYPROLIS recomendada es de 20 mg/m² los Días 1 y 2 del Ciclo 1. Si se tolera, incrementar a 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1. A partir del Ciclo 13, omitir las dosis de los Días 8 y 9 de KYPROLIS (ver Tabla 6). Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta que ocurra toxicidad inaceptable.

Tabla 6: KYPROLIS en monoterapia 20/27 mg/m2 dos veces por semana (infusión de 10 minutos)

Tabla 6: KYPROLIS en monoterapia 20/27 mg/m ² dos veces por semana (infusión de 10 minutos)										
	Ciclo 1									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
	KYPROLIS (mg/m ²) ^a	20	20	-	27	27	-	27	27	-
	Ciclos 2 al 12									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
	KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	27	27	-	27	27	-
	Ciclos 13 en adelante									
	Semana 1			Semana 2			Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Día 2	Días 3-7	Día 8	Día 9	Días 10-14	Día 15	Día 16	Días 17-21	Días 22-28
	KYPROLIS (mg/m ²)	27	27	-	-	-	-	27	27	-

^a Para cada dosis de KYPROLIS del Ciclo 1 es necesaria la premedicación con dexametasona. ”

Nuevas precauciones y advertencias:

- Toxicidades cardiacas

Luego de la aplicación de KYPROLIS, se ha presentado el inicio o empeoramiento de falla cardiaca preexistente (por ejemplo, falla cardiaca congestiva, edema pulmonar, fracción de eyección disminuida), cardiomiopatía, isquemia de miocardio e infarto de miocardio, incluidos casos fatales. Algunos eventos ocurrieron en pacientes con función ventricular basal normal. En estudios clínicos con KYPROLIS, estos eventos ocurrieron generalmente durante el curso de la terapia con KYPROLIS. Han ocurrido muertes por paro cardiaco dentro de un periodo de un día de la administración de KYPROLIS. En ensayos aleatorizados, abiertos, multicéntricos en terapias de combinación, la incidencia de eventos de falla cardiaca fue 8%.

Se recomienda el control de los pacientes con el fin de detectar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca o isquemia cardiaca. Evaluar inmediatamente si sospecha toxicidad



cardíaca. Suspender KYPROLIS en caso de eventos adversos cardíacos Grado 3 o 4 hasta la recuperación y considerar el reinicio de KYPROLIS con una reducción de nivel 1 de la dosis basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

Además de requerirse hidratación adecuada antes de administrar cada dosis en el Ciclo 1, todos los pacientes deben monitorizarse para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes en riesgo de falla cardíaca. En pacientes con falla cardíaca en la línea base o en riesgo de falla cardíaca, ajustar la administración total de líquidos según sea clínicamente apropiado.

El riesgo de falla cardíaca aumenta en pacientes ≥ 75 años de edad comparado con pacientes < 75 años de edad. El riesgo de falla cardíaca también aumenta en pacientes asiáticos.

Los pacientes con falla cardíaca Clases III y IV (según New York Heart Association), infarto de miocardio reciente, anormalidades de la conducción, angina o arritmias no controladas por medicamentos no fueron elegibles en los estudios clínicos. Estos pacientes pueden presentar mayor riesgo de complicaciones cardíacas y deben someterse a evaluación médica completa (incluyendo el control de la presión arterial y manejo de líquidos) antes de iniciar el tratamiento con KYPROLIS y deben permanecer bajo estricto seguimiento.

- Falla renal aguda

Han ocurrido casos de falla renal aguda en pacientes que recibieron KYPROLIS. Algunos de estos eventos han sido mortales. Los eventos adversos de insuficiencia renal (insuficiencia renal, falla renal aguda, falla renal) han ocurrido en aproximadamente 9% de los pacientes tratados con KYPROLIS. Se reportaron casos de falla renal aguda con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple avanzado en recaída y refractario que recibieron KYPROLIS en monoterapia. El riesgo de falla renal mortal fue mayor en pacientes con menor depuración de creatinina estimada en la línea base (calculada utilizando la ecuación de Cockcroft-Gault).

Monitorizar la función renal evaluando de forma regular la creatinina sérica y/o la depuración estimada de creatinina. Reducir o suspender la dosis según corresponda.

- Síndrome de lisis tumoral

Se han reportado casos de SLT, incluidos desenlaces fatales, en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los pacientes con mieloma múltiple y una alta carga tumoral deben ser considerados de mayor riesgo de SLT. Asegurarse que los pacientes estén bien hidratados antes de la administración de KYPROLIS en el Ciclo 1, y en los ciclos posteriores, según sea necesario. Considerar la administración de medicamentos para reducir el ácido úrico en pacientes en riesgo de SLT. Monitorizar por evidencia de SLT durante el tratamiento y manejar en forma rápida, incluyendo la interrupción de KYPROLIS hasta que se resuelva el SLT.

- Toxicidad pulmonar

Han ocurrido casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y falla respiratoria aguda se han producido en aproximadamente el 2% de los pacientes que reciben KYPROLIS.



Además, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda como neumonitis y enfermedad pulmonar intersticial en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron KYPROLIS.

Algunos eventos han sido mortales. En caso de toxicidad pulmonar inducida por el medicamento interrumpir KYPROLIS.

- Hipertensión pulmonar

Se ha reportado hipertensión arterial pulmonar (HAP) en aproximadamente 2% de los pacientes tratados con KYPROLIS siendo Grado 3 o superior en menos del 1% de los pacientes. Evaluar con imágenes cardíacas y/o con otros métodos según esté indicado. Suspender KYPROLIS en caso de hipertensión pulmonar hasta que se resuelva o retorne a la cifra basal y considerar si se debe reiniciar KYPROLIS basados en la evaluación de riesgo/beneficio.

- Disnea

Se reportó disnea en 25% de los pacientes tratados con KYPROLIS, siendo Grado 3 o superior en el 4% de los pacientes. Evaluar la disnea para excluir condiciones cardiopulmonares incluyendo falla cardíaca y síndromes pulmonares. Suspender KYPROLIS en caso de disnea Grado 3 o 4 hasta la resolución o retorno al nivel basal. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en una evaluación de riesgo/beneficio.

- Hipertensión

Se han observado casos de hipertensión, incluidas crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva con KYPROLIS. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico que evaluó KRd versus Rd, la incidencia de los eventos de hipertensión fue de 17% en el brazo con KRd versus 9% en el brazo con Rd. En un ensayo aleatorizado, abierto, multicéntrico de Kd versus Vd la incidencia de eventos de hipertensión fue 34% en el brazo con Kd versus 11% en el brazo con Vd. Algunos de estos eventos han sido mortales. Se recomienda controlar la hipertensión antes de iniciar KYPROLIS. Monitorizar la presión arterial de forma regular en todos los pacientes mientras se administre KYPROLIS. Si la hipertensión no se puede controlar de forma adecuada, suspender KYPROLIS y evaluar. Considerar el reinicio de KYPROLIS con base en la evaluación de riesgo/beneficio.

- Trombosis venosa

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) con KYPROLIS. En el Estudio 1, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos durante los primeros 12 ciclos fue del 13% en el brazo de KRd versus el 6% en el brazo lenalidomida/dexametasona (Rd). En el Estudio 2, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los meses 1-6 fue 9% en el brazo KYPROLIS/dexametasona (Kd) versus 2% en el brazo bortezomib/dexametasona (Vd). La incidencia de eventos tromboembólicos venosos con KYPROLIS en monoterapia fue de 2%.

Se recomienda trombopprofilaxis en pacientes que se encuentran bajo tratamiento en terapia combinada de KYPROLIS y dexametasona o de lenalidomida y dexametasona. El régimen de trombopprofilaxis debe basarse en la evaluación de los riesgos subyacentes del paciente. Los pacientes que estén utilizando anticonceptivos orales o un método hormonal de anticoncepción asociado con riesgo de trombosis deben considerar la utilización de un

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



método de anticoncepción efectivo alternativo durante el tratamiento con KYPROLIS en combinación con dexametasona o en combinación con lenalidomida y dexametasona.

- Reacciones a la infusión

Han ocurrido reacciones a la infusión, incluyendo reacciones potencialmente mortales en pacientes que recibieron KYPROLIS. Los signos y síntomas incluyen fiebre, escalofríos, artralgia, mialgia, rubor facial, edema facial, edema laríngeo, vómito, debilidad, dificultad respiratoria, hipotensión, síncope, opresión torácica o angina. Estas reacciones pueden ocurrir inmediatamente o en las 24 horas luego de la infusión de KYPROLIS. Administrar dexametasona previo a KYPROLIS para reducir la incidencia y severidad de las reacciones a la infusión. Informar a los pacientes del riesgo y de los síntomas y que deben contactar al médico inmediatamente si ocurren síntomas por la infusión.

- Hemorragia y trombocitopenia

Se han reportado casos de hemorragia fatal o seria en pacientes tratados con KYPROLIS. Los eventos hemorrágicos incluyeron hemorragias gastrointestinal, pulmonar e intracraneal y epistaxis. El sangrado puede ser espontáneo, y se ha presentado hemorragia intracraneal sin trauma. La hemorragia se ha reportado en pacientes que tenían recuentos de plaquetas bajos o normales. También se ha reportado hemorragia en pacientes que no se encontraban bajo terapia antiplaquetaria o anticoagulación. Se recomienda evaluar inmediatamente los signos y síntomas de pérdida de la sangre. Se deberá reducir o interrumpir la dosis, según sea apropiado.

KYPROLIS causa trombocitopenia con nadir de plaquetas observado entre los Días 8 y 15 de cada ciclo de 28 días con recuperación del recuento de plaquetas en la línea base, por lo general, al inicio del siguiente ciclo. Se reportó trombocitopenia en aproximadamente el 32% de los pacientes en estudios clínicos con KYPROLIS. Monitorizar los recuentos de plaquetas frecuentemente durante el tratamiento con KYPROLIS. Reducir o suspender la administración según sea apropiado. Puede presentarse hemorragia

- Toxicidad hepática y falla hepática

Se han reportado casos de falla hepática, incluyendo casos fatales (2%) durante el tratamiento con KYPROLIS. KYPROLIS puede ocasionar elevaciones de transaminasas en suero. Monitorizar las enzimas hepáticas de forma regular, independientemente de los valores basales. Reducir o suspender la administración de la dosis según sea apropiado.

- Microangiopatía trombótica

Se han reportado casos de microangiopatía trombótica, incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome hemolítico urémico (PTT/SHU) en pacientes que recibieron KYPROLIS.

Algunos de estos eventos fueron fatales. Monitorizar por posibles signos y síntomas de PTT/SHU. Si se sospecha el diagnóstico, interrumpir la administración de KYPROLIS y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de PTT/SHU, puede reiniciarse el tratamiento con KYPROLIS. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado PTT/SHU.



- Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes que recibieron KYPROLIS. El SEPR, anteriormente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR), es un trastorno neurológico, que se puede presentar con convulsiones, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera, alteración de la conciencia y otras alteraciones visuales y neurológicas, además de hipertensión, y el diagnóstico es confirmado por medio de imágenes neuro radiológicas (IRM). Suspender KYPROLIS si se sospecha de SEPR y evaluar. Se desconoce la seguridad del reinicio de la terapia con KYPROLIS en pacientes que hayan presentado SEPR.

- Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben KYPROLIS.

Se debe someter a todos los pacientes a un ensayo para la detección del VHB antes de iniciar el tratamiento. Para los pacientes portadores del VHB, se debe considerar la profilaxis con antivirales. Los portadores del VHB que requieren tratamiento con KYPROLIS deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante y después de la finalización del tratamiento. Considere consultar a un especialista para pacientes que dan positivo para la infección por VHB antes o durante el tratamiento.

Se desconoce si es seguro reanudar el tratamiento con KYPROLIS después de controlar de manera adecuada la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben sopesar los riesgos y beneficios al considerar la reanudación de la terapia en esta situación.

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes que fueron tratados con KYPROLIS después de haber recibido, o al estar recibiendo terapia inmunosupresora. Se desconoce la relación causal con KYPROLIS. Como parte del diagnóstico diferencial de los trastornos del SNC, se debe monitorear a los pacientes para detectar cualquier empeoramiento o aparición de nuevos signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que puedan ser indicativos de LMP.

Si se sospecha LMP, los pacientes deben ser remitidos de inmediato a un especialista y se deben iniciar las pruebas de diagnóstico apropiadas. Descontinúe KYPROLIS si se confirma el diagnóstico de LMP.

- Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para trasplante, recién diagnosticados

En un ensayo clínico de 955 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado no elegibles para trasplante, se aleatorizaron con KYPROLIS (20/36 mg/m² por infusión de 30 minutos dos veces por semana durante cuatro ciclos de seis semanas), melfalán y prednisona (KMP) o bortezomib, melfalán y prednisona (VMP), una mayor incidencia de reacciones adversas fatales (7% versus 4%) y reacciones adversas serias (50% versus 42%) en el brazo KMP en comparación con los pacientes en el brazo VMP, respectivamente. Se observó que los pacientes en el brazo KMP tenían una mayor incidencia de reacciones adversas de cualquier grado que involucraban insuficiencia cardíaca (11% versus 4%), hipertensión (25% versus 8%), insuficiencia renal aguda (14%

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



versus 6%) y disnea (18% versus 9%). Este estudio no cumplió con su medida de resultado primario de superioridad en la supervivencia libre de progresión (SLP) para el brazo KMP. KYPROLIS en combinación con melfalán y prednisona no está indicado para pacientes no elegibles para trasplante con mieloma múltiple recién diagnosticado.

- Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, KYPROLIS puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carfilzomib administrado por vía intravenosa a conejas preñadas durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente el 40% de la dosis clínica de 27 mg/m² con base en el ASC causó pérdida posimplantación y una disminución en el peso fetal.

Las mujeres en edad gestacional deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con KYPROLIS. Se debe recomendar a las mujeres en edad gestacional que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 30 días después de la dosis final.

Se debe recomendar a los hombres con parejas sexuales de sexo femenino en edad reproductiva que deben usar anticonceptivos durante el tratamiento con KYPROLIS y durante 90 días después de la dosis final.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas, se discuten en mayor detalle en la sección Advertencias y Precauciones:

- Toxicidades Cardíacas
- Falla Renal Aguda
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Toxicidad Pulmonar
- Hipertensión Pulmonar
- Disnea
- Hipertensión
- Trombosis Venosa
- Reacciones a la Infusión
- Hemorragia y Trombocitopenia
- Toxicidad Hepática y Falla Hepática
- Microangiopatía Trombótica
- Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible
- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva
- Aumento de las toxicidades fatales y serias en combinación con melfalán y prednisona en pacientes no elegibles para el trasplante recién diagnosticados

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se efectúan bajo condiciones de amplia variabilidad, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y puede no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

- Experiencia de seguridad con KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La seguridad de 20/56 mg/m² dos veces por semana de KYPROLIS en combinación con daratumumab y dexametasona (KDd) se evaluó en un ensayo de fase 3, abierto, aleatorizado (CANDOR). Además, se evaluó la seguridad de 20/70 mg/m² una vez por semana de KYPROLIS en combinación con daratumumab en un ensayo abierto no aleatorizado de múltiples cohortes (EQUULEUS).

CANDOR evaluó a pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los pacientes recibieron tratamiento durante una media de 70 semanas en el brazo KDd y 40 semanas en el brazo Kd. Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier tratamiento de estudio aparecieron en 30/308 (10%) pacientes en el brazo KDd en comparación con 8/153 (5%) pacientes en el brazo Kd. La causa de muerte más frecuente que ocurrió en los pacientes (%) en los dos brazos (KDd versus Kd) fue por infecciones 14 (5%) versus 4 (3%). Se reportaron reacciones adversas serias en el 56% de los pacientes del brazo KDd y en el 46% de los pacientes del brazo Kd. Las reacciones adversas serias más comunes reportadas en el brazo KDd en comparación con el brazo Kd fueron anemia (2% versus 1%), diarrea (2% versus 0%), pirexia (4% versus 2%), neumonía (12% versus 9%), influenza (4% versus 1%), sepsis (4% versus 1%) y bronquitis (2% versus 0%). Las reacciones adversas de grado mayor o igual a 3 ocurrieron en el 82% de los pacientes en el brazo KDd, en comparación con el 74% en el brazo Kd. Los eventos adversos de grado mayor o igual a 3 más frecuentemente reportados (que ocurrieron en el mayor o igual a 10% de los sujetos en cualquiera de los brazos de tratamiento [KDd, Kd]) incluyeron trombocitopenia (24%, 16%), hipertensión (18%, 13,1%), anemia (17%, 14%) y neumonía (13%, 9%).

Tabla 10: Resumen de la Incidencia de Eventos Adversos Surgidos Durante el Tratamiento en los Sujetos (en la Población de Seguridad de los Brazos Kd y KDd)

	Kd (N = 153) n (%)	KDd (N = 308) n (%)
Todos los eventos adversos surgidos durante el tratamiento	147 (96,1)	306 (99,4)
Grado ≥ 3	113 (73,9)	253 (82,1)
Eventos adversos serios	70 (45,8)	173 (56,2)
Eventos adversos fatales	8 (5,2)	30 (9,7)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

Los eventos adversos surgidos durante el tratamiento se definen como cualquier evento adverso que se produzca después de la administración de la primera dosis y dentro de los 30 días siguientes a la última dosis de cualquier producto en investigación. Los eventos adversos se codificaron usando MedDRA (versión 22,0) y se clasificaron usando NCI-CTCAE (versión 4,03). En los pacientes que recibieron tratamiento de estudio en el brazo KDd, comparado con el brazo Kd, el 47% versus 50% tenían 65 años o más y el 9% versus 14% tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios en el brazo KDd en comparación con el brazo Kd fue de 53% versus 40% en pacientes < 65 años de edad, 61% versus 50% en pacientes de 65 a 74 años de edad, y 57% versus 55% en pacientes ≥ de 75 años de edad. La interrupción de cualquier tratamiento de estudio debido a cualquier reacción adversa ocurrió en el 22% de los pacientes en el brazo KDd versus 25% en el brazo Kd. Las reacciones más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron la insuficiencia cardíaca (n = 6, 2%) y la fatiga (n = 6, 2%) en el brazo KDd y la insuficiencia

cardíaca (n = 3, 2%), la hipertensión (n = 3, 2%) y la falla renal aguda (n = 3, 2%) en el brazo Kd. La interrupción debido al tratamiento con KYPROLIS ocurrió en el 21% de los pacientes en el brazo KDd versus 21,6% en el brazo Kd. Las reacciones más frecuentes que condujeron a la interrupción fueron la insuficiencia cardíaca (n = 6, 2%) y la fatiga (n = 6, 2%) en el brazo KDd y la insuficiencia cardíaca (n = 3, 2%), la hipertensión (n = 3, 2%) y la falla renal aguda (n = 3, 2%) en el brazo Kd. La interrupción debida al tratamiento con daratumumab se produjo en el 9% de los pacientes del brazo KDd. La reacción más frecuente que llevó a la interrupción fue la neumonía (n = 4, 1%).

Las reacciones adversas que aparecieron a una tasa del 10% o más en el brazo KDd y en el brazo Kd se presentan en la tabla 11.

Tabla 11: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en el brazo KDd o Kd) (Esquema de 20/56 mg/m2 en combinación con daratumumab y dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KDd (N = 308) n (%)		Brazo Kd (N = 153) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^a	115 (37)	76 (25)	46 (30)	25 (16)
Anemia ^b	101 (33)	51 (17)	48 (31)	22 (14)
Neutropenia ^c	45 (15)	28 (9)	15 (10)	9 (6)
Trastorno gastrointestinal				
Diarrea	97 (32)	12 (4)	22 (14)	1 (1)
Náuseas	56 (18)	0 (0)	20 (13)	1 (1)
Vómito	37 (12)	0 (0)	13 (9)	0 (0)
Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración				
Fatiga	75 (24)	24 (8)	28 (18)	7 (5)
Pirexia	60 (20)	6 (2)	23 (15)	1 (1)
Edema periférico	33 (11)	0 (0)	14 (9)	1 (1)
Astenia	30 (10)	9 (3)	17 (11)	5 (3)

Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías respiratorias ^d	124 (40)	22 (7)	45 (30)	5 (3)
Neumonía	55 (18)	41 (13)	19 (12)	13 (9)
Bronquitis	52 (17)	8 (3)	18 (12)	2 (1)
Influenza	34 (11)	11 (4)	10 (7)	1 (1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	50 (16)	6 (2)	15 (10)	2 (1)
Espasmos musculares	36 (12)	2 (1)	18 (12)	2 (1)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica ^e	45 (15)	0 (0)	7 (5)	0 (0)
Cefalea	41 (13)	2 (1)	18 (12)	1 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	55 (18)	12 (4)	17 (11)	3 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea ^f	69 (22)	12 (4)	36 (24)	4 (3)
Tos ^g	63 (21)	0 (0)	32 (21)	0 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^h	94 (31)	54 (18)	43 (28)	21 (14)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

^a "Trombocitopenia" incluye el PT disminuido de recuento de plaquetas y el PT de trombocitopenia.

^b "Anemia" incluye el PT de anemia, PT disminuido del hematocrito y disminución del PT de hemoglobina.

^c "Neutropenia" incluye disminución del PT del recuento de neutrófilos y PT de neutropenia.

^d "Infección de las vías respiratorias" incluye PT de infección de las vías respiratorias, PT de infección de las vías respiratorias inferiores, PT de infección de las vías respiratorias superiores y PT de infección viral de las vías respiratorias superiores.

^e "Neuropatía periférica" incluye el PT de la neuropatía sensorial periférica y PT de la neuropatía periférica.

^f "Disnea" incluye PT de disnea y PT de la disnea de esfuerzo.

^g "Tos" incluye PT de la tos productiva, y PT de tos.

^h "Hipertensión" incluye PT de la hipertensión, y PT de la crisis hipertensiva.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosis de carfilzomib fueron 41% en el brazo KDd comparado con el 28% en el brazo Kd.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosis de daratumumab fueron del 18% en el brazo KDd. Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de la primera dosis de carfilzomib fueron del 13% en el brazo KDd, en comparación con el 1% en el brazo Kd. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosis de daratumumab fueron del 12% en el brazo KDd.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfoma, púrpura trombótica trombocitopénica

- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: sordera, tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: dolor en el pecho, escalofríos, enfermedad similar a la influenza, reacciones en el lugar de la infusión, malestar, dolor
- Trastornos hepato biliares: colestasis, hiperbilirrubinemia
- Infecciones e infestaciones: colitis por clostridium difficile, gastroenteritis, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral.
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesias, síndrome de encefalopatía reversible posterior.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, eventos embólicos y trombóticos, venosos, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- Trastornos vasculares: eventos embólicos y trombóticos, venosos, rubor, hipotensión
- Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La tabla 12 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3 - 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ en los brazos KDd para pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 12: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3-4 ($\geq 10\%$ en los brazos KDd o Kd) en un esquema de 20/56 mg/m2 en combinación con daratumumab y dexametasona

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KDd (N = 308) n (%)	Kd (N = 153) n (%)
Disminución de hemoglobina	28 (9)	20 (13)
Disminución de linfocitos	177 (58)	56 (37)
Disminución de neutrófilos	31 (10)	13 (9)
Disminución de plaquetas	59 (19)	16 (11)
Disminución de leucocitos	58 (19)	14 (9)

K = KYPROLIS, D = daratumumab, d = dexametasona

Cuando KYPROLIS se administra en combinación con daratumumab, consulte la información de prescripción de daratumumab para obtener información adicional sobre los riesgos que se aplican al uso de la combinación.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

EQUULEUS evaluó a pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios al tratamiento. Los pacientes recibieron tratamiento por una duración media de 19,8 meses.

Las muertes debidas a reacciones adversas dentro de los 30 días siguientes a la última dosis de cualquier tratamiento de estudio se produjeron en 3/85 (4%) pacientes, quienes murieron por deterioro de la salud física general, falla orgánica múltiple secundaria a la aspergilosis pulmonar y progresión de la enfermedad. Se notificaron reacciones adversas serias en el 48% de los pacientes. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron la neumonía (5%), la infección de las vías respiratorias superiores (5%), la influenza (4%), el carcinoma de células basales (5%), el deterioro de la salud física general (4%) y la hipercalcemia (4%). En los pacientes que recibieron tratamiento en estudio, el 58% tenían 65 años o más y el 9% tenían 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 36% en los pacientes < 65 años de edad, del 59% en los pacientes de 65 a 74 años de edad y del 50% en los pacientes ≥ de 75 años de edad.

La interrupción de cualquier tratamiento de estudio debido a cualquier reacción adversa ocurrió en el 22% de los pacientes. La reacción más frecuente que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2, 2%). La interrupción debido al tratamiento con KYPROLIS se produjo en el 19% de los pacientes. La reacción más común que llevó a la interrupción fue la astenia (n = 2, 2%). La interrupción debido al tratamiento con daratumumab se produjo en el 8% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se produjeron a una tasa del 10% o más se presentan en la tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en el brazo KDd) (esquema de 20/70 mg/m² en combinación con daratumumab y dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	KDd (N = 85) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia ^a	58 (68)	27 (32)
Anemia ^b	44 (52)	18 (21)
Neutropenia ^c	26 (31)	18 (21)
Linfopenia ^d	25 (29)	21 (25)
Trastorno gastrointestinal		

Náuseas	36 (42)	1 (1)
Vómito	34 (40)	1 (1)
Diarrea	32 (38)	2 (2)
Estreñimiento	14 (17)	0 (0)
Dolor abdominal*	10 (12)	1 (1)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración		
Astenia	36 (42)	13 (15)
Pirexia	31 (37)	1 (1)
Fatiga	14 (17)	3 (4)
Edema periférico	12 (14)	0 (0)
Infecciones e Infestaciones		
Infección de las vías respiratorias ²	45 (53)	3 (4)
Bronquitis	16 (19)	0 (0)
Nasofaringitis	15 (18)	0 (0)
Influenza	14 (17)	3 (4)
Gastroenteritis	12 (14)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	21 (25)	0 (0)
Espasmos musculares	12 (14)	0 (0)
Dolor torácico musculoesquelético	10 (12)	0 (0)
Mialgia	10 (12)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	23 (27)	1 (1)
Neuropatía periférica ³	12 (14)	0 (0)
Mareo	9 (11)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	28 (33)	4 (5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ⁴	31 (37)	3 (4)
Tos ⁵	28 (33)	0 (0)
Trastornos vasculares		
Hipertensión ⁶	28 (33)	17 (20)
Eventos embólicos y trombóticos, venosos ⁷	9 (11)	2 (2)

K = carfilzomib, D = daratumumab, d = dexametasona

a 'Trombocitopenia' incluye el PT disminuido del recuento de plaquetas y el PT de trombocitopenia.

b 'Anemia' incluye el PT de anemia, el PT disminuido del hematocrito y el PT disminuido de la hemoglobina.

c 'Neutropenia' incluye el PT disminuido del recuento de neutrófilos y el PT de neutropenia.

d 'Linfopenia' incluye el PT disminuido del recuento de linfocitos y el PT de linfopenia.

e 'Dolor abdominal' incluye el PT de dolor abdominal y PT de dolor abdominal superior.

f 'Infección de las vías respiratorias' incluye el PT de infección de las vías respiratorias, infección de las vías respiratorias inferiores, el PT de infección de las vías respiratorias superiores e infección viral de las vías respiratorias superiores.

g 'Neuropatía periférica' incluye el PT de neuropatía sensorial periférica y PT de neuropatía periférica.

h 'Disnea' incluye el PT de disnea y el PT de la disnea de esfuerzo.

i 'Tos' incluye el PT de tos productiva y PT de tos.

j 'Hipertensión' incluye PT de hipertensión y PT de crisis hipertensiva.

k 'Eventos embólicos y trombóticos, venosos' incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, trombosis venosa de extremidades, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.



Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosis de carfilzomib fueron del 53%. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosis de daratumumab fueron del 19%.

Los términos relacionados con la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de la primera dosis de carfilzomib fueron del 11%. Los términos relacionados con la reacción a la infusión de daratumumab que se produjeron en la misma fecha o en la siguiente de la primera dosis de daratumumab fueron del 9%.

Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia de < 10%

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, microangiopatía trombótica
- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas
- Trastornos gastrointestinales: dispepsia, dolor dental
- Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración: dolor de pecho, escalofríos, enfermedad similar a la influenza, malestar, síndrome de disfunción multiorgánico, dolor
- Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad a los medicamentos
- Infecciones e infestaciones: colitis por *Clostridium difficile*, neumonía, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, disfunción renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disfonía, eventos embólicos y trombóticos, venosos, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, hipertensión pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, sarpullido
- Trastornos vasculares: rubor, hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La tabla 14 describe las Alteraciones de los exámenes de laboratorio grados 3 – 4 reportadas a una tasa de $\geq 10\%$ para los pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 14: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3-4 ($\geq 10\%$ en el brazo KDd) (Esquema de 20/70 mg/m2 en combinación con daratumumab y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KDd (N = 85) n (%)
Disminución de hemoglobina	16 (19)
Disminución de linfocitos	51 (60)
Disminución de neutrófilos	19 (22)
Disminución de plaquetas	28 (33)
Disminución de leucocitos	25 (29)

K= KYPROLIS, D=daratumumab y d=dexametasona

- Experiencia de seguridad con KYPROLIS como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS como terapia combinada con lenalidomida y dexametasona (KRd) fue evaluada en un estudio abierto, aleatorizado, en pacientes con mieloma múltiple en recaída. La mediana del número de ciclos iniciados fue de 22 ciclos en el brazo KRd y de 14 ciclos en el brazo Rd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia en el brazo KRd ocurrieron en 45/392 (12%) pacientes comparado con 42/389 (11%) pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días desde la última dosis de cualquier terapia con Rd. Las causas más comunes de muerte de pacientes (%) en los dos brazos (KRd versus Rd) incluyeron infección 12 (3%) versus 11 (3%), eventos cardíacos 10 (3%) versus 9 (2%), y otros eventos adversos 23 (6%) versus 22 (6%).

En el brazo KRd, 65% de los pacientes reportaron eventos adversos serios, frente a 57% de los pacientes en el brazo Rd. Los eventos adversos serios más frecuentemente reportados en el brazo KRd, comparado con el brazo Rd fueron neumonía (17% versus 13%), infección del tracto respiratorio (4% versus 2%), pirexia (4% versus 3%) y embolia pulmonar (3% versus 2%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 47% tenía 65 años o más y el 11% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 57% en pacientes < 65 años, 73% en pacientes de 65 a 74 años y 81% en pacientes ≥ 75 años.

En el brazo KRd se interrumpió el tratamiento debido a cualquier evento adverso en 33% de los pacientes, versus 30% en el brazo Rd. Los eventos adversos que conllevaron a la suspensión del tratamiento con KYPROLIS ocurrieron en el 12% de los pacientes y los eventos más frecuentes incluyeron neumonía (1%), infarto de miocardio (0,8%) e infección del tracto respiratorio superior (0,8%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 7% en el brazo KRd versus 4% en el brazo Rd.

Eventos Adversos Comunes ($\geq 10\%$)

En la Tabla 15 se presentan los eventos adversos que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor durante los primeros 12 ciclos de terapia en el brazo KRd.

Tabla 15: Eventos adversos más comunes ($\geq 10\%$ en el brazo KRd) que ocurrieron durante los ciclos 1–12 (régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y

dexametasona)

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo K Rd (N = 392) n (%)		Brazo Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	138 (35)	53 (14)	127 (33)	47 (12)
Neutropenia	124 (32)	104 (27)	115 (30)	89 (23)
Trombocitopenia	100 (26)	58 (15)	75 (19)	39 (10)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	119 (30)	8 (2)	106 (27)	12 (3)
Estreñimiento	68 (17)	0 (0)	55 (14)	1 (0)
Náuseas	63 (16)	1 (0)	43 (11)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	113 (29)	23 (6)	107 (28)	20 (5)
Pirexia	93 (24)	5 (1)	64 (17)	1 (0)
Edema Periférico	59 (15)	3 (1)	48 (12)	2 (1)
Astenia	54 (14)	11 (3)	49 (13)	7 (2)
Infecciones e infestaciones				
Infección del Tracto Respiratorio Superior	87 (22)	7 (2)	54 (14)	4 (1)
Bronquitis	55 (14)	5 (1)	40 (10)	2 (1)
Infección viral del tracto respiratorio superior	55 (14)	0 (0)	44 (11)	0 (0)

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas por sistema corporal	Brazo KRd (N = 392) n (%)		Brazo Rd (N = 389) n (%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Neumonía^a	54 (14)	35 (9)	43 (11)	27 (7)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	78 (20)	22 (6)	35 (9)	12 (3)
Hipocalcemia	55 (14)	10 (3)	39 (10)	5 (1)
Hiper glucemia	43 (11)	18 (5)	33 (9)	15 (4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos Musculares	92 (24)	3 (1)	75 (19)	3 (1)
Dolor de espalda	41 (11)	4 (1)	54 (14)	6 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatías Periféricas^b	43 (11)	7 (2)	39 (10)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	64 (16)	6 (2)	51 (13)	8 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos^c	93 (24)	2 (1)	54 (14)	0 (0)
Disnea^d	71 (18)	8 (2)	61 (16)	6 (2)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Rash	45 (12)	5 (1)	54 (14)	5 (1)
Trastornos vasculares				
Eventos Embólicos y Trombóticos Venosos ^e	49 (13)	16 (4)	23 (6)	9 (2)
Hipertensión^f	41 (11)	12 (3)	15 (4)	4 (1)

~~KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.~~
^a Neumonía incluye neumonía y bronconeumonía.
^b Neuropatías Periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.
^c Tos incluye tos y tos productiva.
^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.
^e Eventos embólicos y trombóticos incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, tromboflebitis superficial, tromboflebitis, extremidad con trombosis venosa, síndrome posttrombótico, trombosis venosa.
^f Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

En el brazo KRd 274 pacientes (70%) recibieron tratamiento después del Ciclo 12. No existieron nuevos EAs clínicamente relevantes que aparecieran en ciclos de tratamiento posteriores.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, linfopenia
- Trastornos cardiacos: paro cardiaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, derrame pericárdico
- Trastornos del oído y del laberinto: hipoacusia, tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: escalofríos, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Infecciones e infestaciones: colitis por Clostridium difficile, influenza, infección pulmonar, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: deshidratación, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hiponatremia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirios
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal

- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, embolia pulmonar, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron durante los Ciclos 1-12 con una diferencia significativa ($\geq 2\%$) entre los dos brazos fueron neutropenia, trombocitopenia, hipopotasemia e hipofosfatemia.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 16 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa de $\geq 10\%$ en el brazo KRd, en pacientes que recibieron terapia combinada.

Tabla 16: Alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 ($\geq 10\%$ en el brazo KRd) en los Ciclos 1-12 (régimen de 20/27 mg/m² en combinación con lenalidomida y dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KRd (N = 392) n (%)	Rd (N = 389) n (%)
Disminución de linfocitos	182 (46)	119 (31)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	152 (39)	141 (36)
Disminución de fósforo	122 (31)	106 (27)
Disminución de plaquetas	101 (26)	59 (15)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	97 (25)	71 (18)
Disminución de hemoglobina	58 (15)	68 (18)
Aumento de glucosa	53 (14)	30 (8)
Disminución de potasio	41 (11)	23 (6)

KRd = KYPROLIS, lenalidomida y dexametasona; Rd = lenalidomida y dexametasona.

- Experiencia de seguridad con KYPROLIS en combinación con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple

La seguridad de KYPROLIS en combinación con dexametasona se evaluó en dos estudios abiertos, aleatorizados (ENDEAVOR y A.R.R.O.W.)

ENDEAVOR evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 48 semanas en el brazo Kd dos veces por semana de 20/56 mg/m² y 27 semanas en el brazo Vd.

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Kd ocurrieron en 32/463 (7%) de los pacientes comparado con 21/456 (5%) de los pacientes que murieron debido a eventos adversos dentro de los 30 días de la última dosis de cualquier terapia con Vd. Las causas de muerte en los pacientes (%) de los dos brazos (Kd versus Vd) incluyeron eventos cardíacos 4 (1%) versus 5 (1%), infecciones 8 (2%) versus 8 (2%), progresión de la enfermedad 7 (2%) versus 4 (1%), pulmonares 3 (1%) versus 2 (< 1%), renales 1 (< 1%) versus 0 (0%) y otros eventos adversos 9 (2%) versus 2 (< 1%). Se reportaron eventos adversos serios en 59% de los pacientes en el brazo Kd y 40% de los pacientes en el brazo Vd. En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue el evento adverso serio más frecuentemente reportado (8% versus 9%). En los pacientes tratados con KYPROLIS, el 52% tenía 65 años o más y el 17% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 54% en pacientes <65 años, 60% en pacientes de 65 a 74 años y 69% en pacientes ≥ 75 años. La interrupción debido a cualquier evento adverso ocurrió en el 29% del brazo Kd versus 26% en el brazo Vd. El evento que más frecuentemente conllevó a la interrupción fue la insuficiencia cardíaca en el brazo Kd (n = 8, 2%) y neuropatía periférica en el brazo Vd (n = 22, 5%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 11% en el brazo Kd versus el 3% en el brazo Vd.

Reacciones adversas frecuentes (≥ 10%)

Los eventos adversos en los primeros 6 meses de terapia que ocurrieron a una tasa de 10% o mayor en el brazo Kd se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17: Eventos adversos más frecuentemente reportados (≥ 10% en el brazo Kd) que ocurrieron en los meses 1-6 (régimen de 20/56 mg/m² en combinación con Dexametasona

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd (N = 463) n(%)		Vd (N = 456) n(%)	
	Cualquier Grado	≥ Grado 3	Cualquier Grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia	161 (35)	57 (12)	112 (25)	43 (9)
Trombocitopenia ^a	125 (27)	45 (10)	112 (25)	64 (14)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	127 (25)	14 (3)	149 (33)	27 (6)
Náuseas	70 (15)	4 (1)	68 (15)	3 (1)
Estreñimiento	60 (13)	1 (0)	113 (25)	6 (1)
Vómito	45 (10)	5 (1)	33 (7)	3 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Fatiga	116 (25)	14 (3)	126 (28)	25 (6)
Pirexia	102 (22)	9 (2)	52 (11)	3 (1)
Astenia	73 (16)	9 (2)	65 (14)	13 (3)
Edema periférico	62 (13)	3 (1)	62 (14)	3 (1)
Infecciones e infestaciones				
Infección del Tracto Respiratorio Superior	67 (15)	4 (1)	55 (12)	3 (1)
Bronquitis	54 (12)	5 (1)	25 (6)	2 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Espasmos musculares	70 (15)	1 (0)	23 (5)	3 (1)
Dolor de espalda	64 (14)	8 (2)	61 (13)	10 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	67 (15)	4 (1)	39 (9)	2 (0)
Neuropatías periféricas ^{b,c}	56 (12)	7 (2)	170 (37)	23 (5)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	105 (23)	5 (1)	116 (25)	10 (2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Disnea ^d	128 (28)	23 (5)	69 (15)	8 (2)
Tos ^e	97 (21)	0 (0)	61 (13)	2 (0)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^f	83 (18)	30 (7)	33 (7)	12 (3)

^ad = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.
^b Trombocitopenia incluye disminución de recuento de plaquetas y trombocitopenia.
^c Neuropatías periféricas incluye neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

^e Ver Estudios Clínicos (12.2).
^d Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.
^e Tos incluye tos y tos productiva.
^f Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.

La tasa de eventos de neuropatía periférica > Grado 2 en el brazo con Kd fue 7% (IC de 95%: 5, 9) versus 35% (IC de 95%: 31; 39) en el brazo de Vd.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia de < 10%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica
- Trastornos cardiacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto del miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, taquicardia
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental

- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (incluyendo inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
- Trastornos hepato biliares: colestasia, falla hepática, hiperbilirrubinemia
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad al medicamento
- Infecciones e infestaciones: bronconeumonía, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, neumonía, rinitis, sepsis, infección en el tracto urinario, infección viral
- Trastornos del metabolismo y la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: debilidad muscular, dolor musculoesquelético en el pecho, dolor musculoesquelético, mialgia
- Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareo, hipoestesia, parestesia, síndrome de encefalopatía reversible posterior
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: síndrome de distrés respiratorio agudo, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, embolia pulmonar, edema pulmonar, hipertensión pulmonar, sibilancias
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, rubefacción, hipotensión

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

La Tabla 18 describe las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3-4 reportadas a una tasa $\geq 10\%$ en el brazo Kd.

Tabla 18: Alteraciones de los exámenes de laboratorio ($\geq 10\%$) Grado 3-4 en los meses 1-6 (régimen 20/56 mg/m² en combinación con dexametasona)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	Kd (N = 463) n (%)	Vd (N = 456) n (%)
Disminución de linfocitos	249 (54)	180 (39)
Ácido úrico incrementado	244 (53)	198 (43)
Disminución de hemoglobina	79 (17)	68 (15)
Disminución de plaquetas	85 (18)	77 (17)
Disminución de fósforo	74 (16)	61 (13)
Disminución de la depuración de creatinina ^a	65 (14)	49 (11)
Aumento del potasio	55 (12)	21 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona; Vd = bortezomib y dexametasona.
^a Calculado utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

A.R.R.O.W. evaluó pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario. Los pacientes recibieron tratamiento durante una mediana de 38 semanas en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana y 29,1 semanas en el brazo Kd de 20/27 mg/m² de dos veces por semana de A.R.R.O.W.. El perfil de seguridad para el régimen de Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana fue similar al régimen de Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Las muertes debidas a reacciones adversas en los 30 días siguientes al último tratamiento del estudio ocurrieron en 22/238 (9%) pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en 18/235 (8%) pacientes en el brazo Kd 20/27 mg/m². Las reacciones adversas mortales más frecuentes que se presentaron en los pacientes (%) en los dos brazos (Kd de 20/70 mg/m²

una vez por semana versus Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana) fueron sepsis 2 (<1%) versus 2 (<1%), choque séptico 2 (<1%) versus 1 (<1%) e infección 2 (<1%) versus 0 (0%). Se notificaron reacciones adversas serias en el 43% de los pacientes en el brazo Kd de 20/70 mg/m² y en el 41% de los pacientes en el brazo de Kd de 20/27 mg/m² . En ambos brazos de tratamiento, la neumonía fue la reacción adversa seria informada con mayor frecuencia (8% versus 7%). En los pacientes tratados con Kd de 20/70 mg/m² una vez a la semana, el 57% tenía 65 años o más y el 19% tenía 75 años o más. La incidencia de eventos adversos serios fue del 37% en pacientes < 65 años, 50% en pacientes de 65 a 74 años y 44% en pacientes ≥ 75 años. La interrupción debida a cualquier reacción adversa ocurrió en el 13% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² versus 12% en el brazo Kd de 20/27 mg/m². La reacción más común que llevó a la interrupción fue la lesión renal aguda (2% versus 2%). La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca fue del 3,8% en el brazo Kd de 20/70 mg/m² una vez por semana versus el 5,1% en el brazo Kd de 20/27 mg/m² dos veces por semana.

Reacciones adversas comunes (≥ 10%)

Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa del 10% o más en cualquiera de los brazos Kd se presentan en la Tabla 19.

Tabla 19: Reacciones adversas más comunes (≥ 10% en cualquiera de los brazos Kd)

Reacciones adversas por sistema corporal	Kd de 20/70 mg/m ² una vez por semana (N = 238) n (%)		Kd 20/27 mg/m ² dos veces por semana (N = 235) n (%)	
	Cualquier grado	≥ Grado 3	Cualquier grado	≥ Grado 3
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático				
Anemia ^a	64 (27)	42 (18)	76 (32)	42 (18)
Trombocitopenia ^b	53 (22)	26 (11)	41 (17)	27 (12)
Neutropenia ^c	30 (13)	21 (9)	27 (12)	17 (7)
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	44 (19)	2 (1)	47 (20)	3 (1)
Náuseas	34 (14)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Pirexia	55 (23)	2 (1)	38 (16)	4 (2)
Fatiga	48 (20)	11 (5)	47 (20)	5 (2)
Astenia	24 (10)	3 (1)	25 (11)	2 (1)
Edema periférico	18 (8)	0 (0)	25 (11)	2 (1)
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio ^d	70 (29)	7 (3)	79 (34)	7 (3)
Neumonía	28 (12)	24 (10)	20 (9)	16 (7)
Bronquitis	27 (11)	2 (1)	25 (11)	5 (2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor de espalda	28 (12)	2 (1)	28 (12)	4 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	25 (11)	1 (< 1)	23 (10)	1 (< 1)
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	35 (15)	2 (1)	47 (20)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales				
Tos ^e	37 (16)	2 (1)	31 (13)	0 (0)
Disnea ^f	28 (12)	1 (< 1)	26 (11)	2 (1)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ^g	51 (21)	13 (6)	48 (20)	12 (5)

Kd = KYPROLIS y dexametasona

^a Anemia incluye anemia, disminución del hematocrito y disminución de la hemoglobina.

^b Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^c Neutropenia incluye disminución del recuento de neutrófilos y neutropenia.

^d Infección del tracto respiratorio incluye infección del tracto respiratorio, infección del tracto respiratorio inferior, infección del tracto respiratorio superior e infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Tos incluye tos y tos productiva.

^f Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.

^g Hipertensión incluye hipertensión y crisis hipertensiva.

Reacciones adversas que ocurren con una frecuencia de < 10%

- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: neutropenia febril, leucopenia, linfopenia, neutropenia, microangiopatía trombótica



- Trastornos cardíacos: fibrilación auricular, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, palpitaciones, derrame pericárdico, taquicardia
 - Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
 - Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa
 - Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor abdominal superior, estreñimiento, dispepsia, dolor de muelas, vómito
 - Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: dolor torácico, escalofríos, enfermedad de tipo gripal, reacciones en el lugar de la infusión (que incluye inflamación, dolor y eritema), malestar general, dolor
 - Trastornos hepatobiliares: colestasis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia
 - Infecciones e infestaciones: colitis por *Clostridium difficile*, gastroenteritis, influenza, infección pulmonar, nasofaringitis, rinitis, sepsis, choque séptico, infección del tracto urinario, infección viral
 - Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito, deshidratación, hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
 - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia
 - Trastornos del sistema nervioso: accidente cerebrovascular, mareos, parestesia, neuropatía periférica
-
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, delirio
 - Trastornos renales y urinarios: lesión renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
 - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de dificultad respiratoria aguda, disfonía, epistaxis, enfermedad pulmonar intersticial, dolor orofaríngeo, neumonitis, hemorragia pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, edema pulmonar, sibilancias
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, erupción cutánea.
 - Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda, enrojecimiento, hipotensión.
-
- Experiencia de seguridad en pacientes con mieloma múltiple que recibieron KYPROLIS en monoterapia

La seguridad de KYPROLIS se evaluó en estudios clínicos en los que se administró KYPROLIS en monoterapia a 598 pacientes con mieloma en recaída y/o refractario, iniciando con una dosis de 20 mg/m² el Día 1 del Ciclo 1 y aumentando a una dosis de 27 mg/m² el Día 8 del Ciclo 1 o el Día 1 del Ciclo 2. La premedicación con dexametasona 4 mg fue requerida antes de cada dosis del Ciclo 1, y fue opcional para los ciclos posteriores. La mediana de la edad de los pacientes fue 64 años (rango de 32–87). Los pacientes recibieron una mediana de 5 (rango de 1-20) regímenes previos. De los pacientes, el 57% aproximadamente eran hombres. La mediana del número de ciclos iniciados fue 4 (rango de 1–35).

Se reportaron reacciones adversas serias, en el 50% de los pacientes del conjunto de estudios con KYPROLIS en monoterapia (n = 598). Las reacciones adversas serias más comunes fueron neumonía (8%), falla renal aguda (5%), progresión de la enfermedad (4%), pirexia (3%), hipercalcemia (3%), falla cardíaca congestiva (3%), mieloma múltiple (3%), anemia (2%) y disnea (2%). En pacientes que recibieron KYPROLIS, el 49% tenía 65 años o más, mientras que el 16% tenía 75 o más. La incidencia de eventos adversos serios fue de 44% en los pacientes < 65 años, 55% en pacientes entre 65 y 74 años y 56% en pacientes ≥ 75 años.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las muertes atribuidas a eventos adversos dentro de un periodo de 30 días de la última dosis de KYPROLIS ocurrió en 30/598 (5%) de los pacientes que recibieron KYPROLIS como monoterapia. Estos eventos adversos se relacionaron con trastornos cardiacos en 10 pacientes (2%), infecciones en 8 pacientes (1%), trastornos renales en 4 pacientes (< 1%) y otros eventos adversos en 8 pacientes (1%). En un ensayo aleatorizado que comparaba KYPROLIS en monoterapia versus corticoesteroides con opción a ciclofosfamida por vía oral para pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, la mortalidad fue mayor entre los pacientes que recibieron KYPROLIS comparado con el brazo control en el subgrupo de 48 pacientes de ≥ 75 años de edad.

La causa más común de interrupción debido a eventos adversos fue la falla renal aguda (2%). Los eventos adversos comunes que ocurrieron a una tasa de 20% o superior con KYPROLIS en monoterapia se presentan en la Tabla 20.

Tabla 20: Reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥ 20%) con KYPROLIS en monoterapia

Reacciones Adversas	20/27 mg/m ² por infusión de 2 a 10 minutos (N = 598)	
	Cualquier Grado n (%)	Grado 3 - 5 n (%)
Fatiga	238 (40)	25 (4)
Disnea ^a	202 (34)	21 (4)
Pirexia	177 (30)	11 (2)
Trombocitopenia	220 (37)	152 (25)
Náuseas	211 (35)	7 (1)
Anemia	291 (49)	141 (24)
Hipertensión ^b	90 (15)	22 (4)
Escalofríos	73 (12)	1 (< 1)
Cefalea	141 (24)	7 (1)
Tos ^c	134 (22)	2 (< 1)
Vómito	104 (17)	4 (1)
Linfopenia	85 (14)	73 (12)
Insomnio	75 (13)	0
Mareo	64 (11)	5 (1)
Diarrea	160 (27)	8 (1)
Aumento de creatinina en sangre	103 (17)	15 (3)
Edema periférico	118 (20)	1 (< 1)
Dolor de espalda	115 (19)	19 (3)
Infección del tracto respiratorio superior	112 (19)	15 (3)
Disminución del apetito	89 (15)	2 (< 1)
Espasmos musculares	62 (10)	2 (< 1)
Dolor torácico	20 (3)	1 (< 1)

^a Disnea incluye disnea y disnea por esfuerzo.
^b Hipertensión incluye hipertensión, crisis hipertensiva y emergencia hipertensiva.
^c Tos incluye tos y tos productiva.

Reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia < 20%

- Trastornos del sistema sanguíneo y linfático: neutropenia febril, leucopenia, neutropenia
- Trastornos cardiacos: paro cardiaco, falla cardiaca, falla cardiaca congestiva, infarto de miocardio, isquemia de miocardio
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
- Trastornos oculares: cataratas, visión borrosa

- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, estreñimiento, dispepsia, hemorragia gastrointestinal, dolor dental
- Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: astenia, reacción en el lugar de la infusión, falla multiorgánica, dolor
- Trastornos hepatobiliares: falla hepática
- Infecciones e infestaciones: bronquitis, bronconeumonía, influenza, infección pulmonar, neumonía, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, sepsis, infección del tracto urinario
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercalcemia, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hiponatremia, hipofosfatemia, síndrome de lisis tumoral
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor musculoesquelético, dolor musculoesquelético en el pecho, mialgia, dolor en las extremidades
- Trastornos del sistema nervioso: hipoestesia, hemorragia intracraneal, parestesia, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad
- Trastornos renales y urinarios: falla renal aguda, falla renal, insuficiencia renal
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disfonía, epistaxis, dolor orofaríngeo, edema pulmonar, hemorragia pulmonar
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: eritema, hiperhidrosis, prurito, rash
- Trastornos vasculares: eventos tromboembólicos, venosos (incluyendo trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), hemorragia, hipotensión

Las reacciones adversas Grado 3 y superiores que ocurrieron a una incidencia > 1% incluyeron neutropenia febril, paro cardiaco, falla cardiaca congestiva, dolor, sepsis, infección del tracto urinario, hiperglucemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipofosfatemia, falla renal, falla renal aguda, insuficiencia renal, edema pulmonar e hipotensión.

Alteraciones de los exámenes de laboratorio

En la Tabla 21 se describen las alteraciones de los exámenes de laboratorio Grado 3–4 que se reportaron a una tasa > 10% en pacientes que recibieron KYPROLIS en monoterapia.

Tabla 21: Alteraciones de los exámenes de laboratorio grado 3–4 (> 10%) (en monoterapia)

Alteraciones de los exámenes de laboratorio	KYPROLIS 20/27 mg/m ² (N = 598) n (%)
Disminución de plaquetas	184 (31)
Disminución de linfocitos	151 (25)
Disminución de hemoglobina	132 (22)
Disminución del recuento total de glóbulos blancos	71 (12)
Disminución de sodio	69 (12)
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	67 (11)

- Experiencia posmercadeo

Las siguientes reacciones adversas se reportaron en la experiencia posmercadeo con KYPROLIS. Debido que estas reacciones se reportan de forma voluntaria por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o

establecer una relación causal con la exposición al medicamento: cardiomiopatía, síndrome hemolítico urémico (SHU), perforación gastrointestinal, pericarditis, edema laríngeo y coriorretinitis causada por citomegalovirus y obstrucción intestinal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar resultados de calidad de vida, especialmente en lo relacionado con el estudio CANDOR, tanto en el grupo comparador como con el grupo propuesto.

Adicionalmente, la Sala le solicita al interesado explicar las diferencias en eventos adversos serios observados con mayor frecuencia en la asociación propuesta 82.1 vs. 73.9, incluyendo 5 casos de mortalidad.

La Sala le solicita al interesado explicación de cómo afecta el antecedente del tratamiento con lenalidomida, la eficacia del tratamiento con terapia triple (carfilzomib, daratumumab, dexametasona), como posible factor de confusión al compararlo con la terapia doble Carfilzomib + dexametasona.

Allegar datos más actualizados del estudio CANDOR en cuanto a supervivencia libre de progresión, sobrevida global y efectos adversos, con los debidos análisis de sensibilidad.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

**3.7.1 MAYZENT 0.25 mg
MAYZENT 2 mg**

Radicado : 20201013867
Fecha : 24/01/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2020 al interesado Novartis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos Mayzent 0.25 mg y Mayzent 2 mg (siponimod) (Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5 y Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2).

3.7.2 TRANSLARNA®

Radicado : 20201023824
Fecha : 07/02/2020
Interesado : PTC Therapeutics Colombia S.A.S.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2020 al interesado PTC Therapeutics Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Translarna® (atalureno) (Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4).

3.7.3 NERLYNX® 40 mg TABLETAS

Radicado : 20201027895
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2020 al interesado Pint Pharma Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Nerlynx® 40 mg tabletas (neratinib) (Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4).

3.7.4 LIBTAYO 50mg/mL

Radicado : 20201030333
Fecha : 17/02/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2020 al interesado Sanofi Aventis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Libtayo 50mg/mL (Cemiplimab) (Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1 y Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.1).

3.7.5 BALVERSA TABLETAS RECUBIERTAS 3 mg, 4 mg y 5 mg

Radicado : 20201042011
Fecha : 28/02/2020
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 septiembre de 2020 al interesado Productos Janssen Cilag S.A con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos Balversa tabletas recubiertas 3 mg, 4 mg y 5 mg (erdafitinib) (Acta No. 11 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.12.).

3.7.6 DUPIXENT 300 mg
DUPIXENT 200 mg

Radicado : 20201021856
Fecha : 05/02/2020
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2020 al interesado Sanofi-Aventis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos DUPIXENT 300 mg y DUPIXENT 200 mg (dupilumab) (Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.8.2; Acta No. Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numerales 3.4.2.1, 3.5.1 y 3.8.7 y Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.2).

3.7.7. NIDOLON® SUSPENSIÓN

Expediente : 19941396

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20181000158 / 20191030002
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Exeltis S.A.S

Principio activo: Nimesulida micronizada

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Bronco espasmos, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. Reacciones alérgicas al ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass). Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Niños menores de 12 años. Embarazo y lactancia. Se recomienda el monitoreo de pruebas hepáticas en tratamientos prolongados.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio, pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas,

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.

- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada y analizada la información presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los argumentos aducidos no son completamente justificables ni niegan o controvierten las inquietudes que llevaron a la Sala a tomar la determinación actual con el medicamento en cuestión: Nimesulida.

Si bien el interesado presenta unas publicaciones con comparaciones de diferentes AINE en toxicidad hepática, estas comparaciones no pueden considerarse completamente válidas si se tiene en cuenta el tipo y características de dicha toxicidad. Una particularidad de la toxicidad hepática de la Nimesulida es que es de tipo idiosincrática, no necesariamente dependiente en todos los casos de dosis o tiempos de administración, lo que la hace muchas veces impredecible, imprevisible y severa. Esto es lo que cuestiona, precisamente, su uso y justificación para comercialización frente a otros AINE, cuya toxicidad es básicamente y solo dependiente de dosis y tiempo, lo cual es más predecible y manejable. Lo anteriormente mencionado y su severidad, realmente, es lo que ha determinado la solicitud de retiro del producto de múltiples agencias regulatorias, incluida Colombia. En otras palabras: estos factores son los que han determinado que su balance beneficio/riesgo se considere desfavorable frente a su uso.

Huelga decir que la Sala no ha cuestionado la seguridad gastrointestinal, cardiovascular y cerebrovascular del Nimesulida, la cual, creemos, puede ser similar a otras AINE. Antes bien, la Sala solo ha cuestionado su seguridad hepática, que fue lo que dio lugar al llamado a revisión de oficio.

Cuando no existen alternativas para el manejo de la indicación que tiene el medicamento, es posible que se pueda asumir el riesgo de la toxicidad del mismo y siempre y cuando esa indicación sea una de notable impacto para la salud pública, lo cual tampoco aplica mucho para el presente caso (fiebre y dolor). Este criterio es lo que lleva, en muchos casos, a determinar la selección o exclusión de algunos medicamentos dentro de un grupo terapéutico. Aquí juegan estos dos parámetros:

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



idiosincrasia y severidad de la toxicidad frente a justificación del medicamento para una enfermedad grave o severa y sin alternativas.

La Sala selecciona los medicamentos para uso en la población colombiana con base en su eficacia, seguridad y necesidad para la solución de los problemas fundamentales de la salud.

Si bien en Colombia no se tiene registros de casos, esto no quiere decir que no se hayan presentado, es más probable que la ausencia de registro se deba a las limitaciones del sistema de fármaco-vigilancia, consideramos que no debemos esperar a que se presenten muertes o trasplantes por falla hepática a causa del medicamento, sino que debemos aprovechar la experiencia de otros países para tomar las medidas preventivas más favorables y seguras para preservar la salud de los colombianos, especialmente cuando sabemos de todas las falencias con que cuenta el manejo del medicamento en Colombia en cuanto a prescripción, dispensación, usos indebidos e inadecuados y abusos.

Aunque es cierto que cada país es autónomo para evaluar y tomar las decisiones acordes a dicha evaluación, Colombia es un país con derecho a seleccionar o excluir los medicamentos que considere más adecuados para la población, de acuerdo con su eficacia y seguridad para sus reales necesidades. Con base en las consideraciones anteriores y las del primer comunicado, resolvió recomendar el retiro de los medicamentos que contengan como principio activo Nimesulida para uso sistémico.

3.7.8. LIVEMAX® 100 mg TABLETAS

Expediente : 20114112
Radicado : 20191102034
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Inversiones Comerfar Ltda

Principio activo: Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.

Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass).

Enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Menores de 12 años.

Advertencias: tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (depuración de creatinina <30 ml/min) insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de ulcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio, pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada y analizada la información presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los argumentos aducidos no son completamente justificables ni niegan o controvierten las inquietudes que llevaron a la Sala a tomar la determinación actual con el medicamento en cuestión: Nimesulida.

Si bien el interesado presenta unas publicaciones con comparaciones de diferentes AINE en toxicidad hepática, estas comparaciones no pueden considerarse completamente válidas si se tiene en cuenta el tipo y características de dicha toxicidad. Una particularidad de la toxicidad hepática de la Nimesulida es que es de tipo idiosincrática, no necesariamente dependiente en todos los casos de dosis o tiempos de administración, lo que la hace muchas veces impredecible, imprevisible y severa. Esto es lo que cuestiona, precisamente, su uso y justificación para comercialización frente a otros AINE, cuya toxicidad es básicamente y solo dependiente de dosis y tiempo, lo cual es más predecible y manejable. Lo anteriormente mencionado y su severidad, realmente, es lo que ha determinado la solicitud de retiro del producto de múltiples agencias regulatorias, incluida Colombia. En otras palabras: estos factores son los que han determinado que su balance beneficio/riesgo se considere desfavorable frente a su uso.

Huelga decir que la Sala no ha cuestionado la seguridad gastrointestinal, cardiovascular y cerebrovascular del Nimesulida, la cual, creemos, puede ser similar a otras AINE. Antes bien, la Sala solo ha cuestionado su seguridad hepática, que fue lo que dio lugar al llamado a revisión de oficio.

Cuando no existen alternativas para el manejo de la indicación que tiene el medicamento, es posible que se pueda asumir el riesgo de la toxicidad del mismo y siempre y cuando esa indicación sea una de notable impacto para la salud pública, lo cual tampoco aplica mucho para el presente caso (fiebre y dolor). Este criterio es lo que lleva, en muchos casos, a determinar la selección o exclusión de algunos medicamentos dentro de un grupo terapéutico. Acá juegan estos dos parámetros: idiosincrasia y severidad de la toxicidad frente a justificación del medicamento para una enfermedad grave o severa y sin alternativas.

La Sala selecciona los medicamentos para uso en la población colombiana con base en su eficacia, seguridad y necesidad para la solución de los problemas fundamentales de la salud.

Si bien en Colombia no se tiene registros de casos, esto no quiere decir que no se hayan presentado, es más probable que la ausencia de registro se deba a las limitaciones del sistema de fármaco-vigilancia, consideramos que no debemos esperar a que se presenten muertes o trasplantes por falla hepática a causa del medicamento, sino que debemos aprovechar la experiencia de otros países para tomar las medidas preventivas más favorables y seguras para preservar la salud de los colombianos, especialmente cuando sabemos de todas las falencias con que cuenta el manejo del medicamento en Colombia en cuanto a prescripción, dispensación, usos indebidos e inadecuados y abusos.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aunque es cierto que cada país es autónomo para evaluar y tomar las decisiones acordes a dicha evaluación, Colombia es un país con derecho a seleccionar o excluir los medicamentos que considere más adecuados para la población, de acuerdo con su eficacia y seguridad para sus reales necesidades. Con base en las consideraciones anteriores y las del primer comunicado, resolvió recomendar el retiro de los medicamentos que contengan como principio activo Nimesulida para uso sistémico.

3.7.9. LIVEMAX 1% SUSPENSION ORAL

Expediente : 20114272
Radicado : 20191102043
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Inversiones Comerfar Ltda

Principio activo: Nimesulida

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria.
- Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass)
- Enfermedad cerebrovascular.
- Disfunción hepática severa.

Advertencias:

- Tercer trimestre de embarazo y lactancia.
- Alergia a sulfonamidas y productos relacionados.
- Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min)
- Insuficiencia hepática moderada.
- Hiperlipidemia.
- Diabetes.
- Fumadores.
- Enfermedad arterial periférica.
- Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.
- El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (asa) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio, pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).
- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada y analizada la información presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los argumentos aducidos no son

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



completamente justificables ni niegan o controvierten las inquietudes que llevaron a la Sala a tomar la determinación actual con el medicamento en cuestión: Nimesulida.

Si bien el interesado presenta unas publicaciones con comparaciones de diferentes AINE en toxicidad hepática, estas comparaciones no pueden considerarse completamente válidas si se tiene en cuenta el tipo y características de dicha toxicidad. Una particularidad de la toxicidad hepática de la Nimesulida es que es de tipo idiosincrática, no necesariamente dependiente en todos los casos de dosis o tiempos de administración, lo que la hace muchas veces impredecible, imprevisible y severa. Esto es lo que cuestiona, precisamente, su uso y justificación para comercialización frente a otros AINE, cuya toxicidad es básicamente y solo dependiente de dosis y tiempo, lo cual es más predecible y manejable. Lo anteriormente mencionado y su severidad, realmente, es lo que ha determinado la solicitud de retiro del producto de múltiples agencias regulatorias, incluida Colombia. En otras palabras: estos factores son los que han determinado que su balance beneficio/riesgo se considere desfavorable frente a su uso.

Huelga decir que la Sala no ha cuestionado la seguridad gastrointestinal, cardiovascular y cerebrovascular del Nimesulida, la cual, creemos, puede ser similar a otras AINE. Antes bien, la Sala solo ha cuestionado su seguridad hepática, que fue lo que dio lugar al llamado a revisión de oficio.

Cuando no existen alternativas para el manejo de la indicación que tiene el medicamento, es posible que se pueda asumir el riesgo de la toxicidad del mismo y siempre y cuando esa indicación sea una de notable impacto para la salud pública, lo cual tampoco aplica mucho para el presente caso (fiebre y dolor). Este criterio es lo que lleva, en muchos casos, a determinar la selección o exclusión de algunos medicamentos dentro de un grupo terapéutico. Aquí juegan estos dos parámetros: idiosincrasia y severidad de la toxicidad frente a justificación del medicamento para una enfermedad grave o severa y sin alternativas.

La Sala selecciona los medicamentos para uso en la población colombiana con base en su eficacia, seguridad y necesidad para la solución de los problemas fundamentales de la salud.

Si bien en Colombia no se tiene registros de casos, esto no quiere decir que no se hayan presentado, es más probable que la ausencia de registro se deba a las limitaciones del sistema de fármaco-vigilancia, consideramos que no debemos esperar a que se presenten muertes o trasplantes por falla hepática a causa del medicamento, sino que debemos aprovechar la experiencia de otros países para tomar las medidas preventivas más favorables y seguras para preservar la salud de los colombianos, especialmente cuando sabemos de todas las falencias con que cuenta el manejo del medicamento en Colombia en cuanto a prescripción, dispensación, usos indebidos e inadecuados y abusos.

Aunque es cierto que cada país es autónomo para evaluar y tomar las decisiones acordes a dicha evaluación, Colombia es un país con derecho a seleccionar o excluir los medicamentos que considere más adecuados para la población, de acuerdo con su eficacia y seguridad para sus reales necesidades. Con base en las consideraciones anteriores y las del primer comunicado, resolvió recomendar el retiro de los medicamentos que contengan como principio activo Nimesulida para uso sistémico.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.7.10 NIMESULIDA 100 mg TABLETAS

Expediente : 20114369
Radicado : 20191102079
Fecha : 10/02/2020
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química
Pentacoop S.A.

Principio activo: Nimesulida

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antiinflamatorio no esteroide.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurotico. Reacciones alérgicas a ácido acetil salicílico o aines. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Disfunción ventricular izquierda, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva severa y enfermedad coronaria. Cirugía de derivación arterial coronaria (bypass) enfermedad cerebrovascular. Disfunción hepática severa. Menores de 12 años.

Advertencias:

Tercer trimestre de embarazo y lactancia. Alergia a sulfonamidas y productos relacionados. Insuficiencia renal grave. (Depuración de creatinina <30 ml/min). insuficiencia hepática moderada. Hiperlipidemia. Diabetes. Fumadores. Enfermedad arterial periférica. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis más bajas.

El uso concomitante con el ácido acetil salicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Solicitud: El Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos de Síntesis Química solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la información médica científica y los argumentos de la respuesta al llamado a revisión de oficio.

Lo anterior como consecuencia de las recomendaciones presentadas por el Grupo de Farmacovigilancia:

- Existe en el mercado varias alternativas para manejo del dolor y la inflamación del sistema músculo esquelético en el grupo de antiinflamatorios.
- La nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad. Las agencias de España y Francia aprobaron la comercialización de este medicamento en un principio pero luego la suspendieron. En Francia la Revue Prescrire (Publicación especializada en prescripción de medicamento en Francia), publicó una reevaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base en los reportes de eventos adversos hepáticos allegados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), bases de datos europeas de farmacovigilancia y en una exhaustiva revisión de la literatura. Se reportaron en total 574 casos con lesión hepática (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis y muerte por falla hepática).

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En cuanto a la información obtenida de las agencias reguladoras de referencia en Latinoamérica entre las que se encuentran Argentina (ANMAT) en 2009 publicó un boletín en el que informa la cancelación de nimesulida, Perú (DIGEMID) en 2009 suspende el registro sanitario de nimesulida debido al riesgo de hepatotoxicidad, Chile (ISP) en 2017 suspendió la distribución y comercialización de los medicamentos que contengan nimesulida, Cuba no otorgó registro sanitario para productos que contengan nimesulida. Por su parte Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente.
- La Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe (Red CIMLAC) con el apoyo de la Red de Farmacovigilancia de las Américas, constituida por los representantes del área de Farmacovigilancia de las Autoridad Reguladoras Nacionales y de la OPS/OMS realizó un informe que presenta la evaluación de los riesgos asociados al uso de nimesulida. Este informe fue preparado por participantes de la Red CIMLAC constituida por los Centros de Información de Medicamentos de: Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela. En él, se recomienda aplicar las medidas regulatorias que crean oportunas frente a la información referida y consignada en este informe de seguridad.
- Cabe anotar que a nivel regional se han presentado varios casos de hepatotoxicidad asociada al uso de nimesulida, información que se ha obtenido de varias fuentes como revisión de la literatura, Vigibase ® y los centros de farmacovigilancia latinoamericanos (4).
- Si bien no se han reportado en Colombia casos de mortalidad o hepatotoxicidad fulminante, los estudios internacionales revelan un riesgo relativo mayor en su uso comparado con otros AINEs, por tal razón no se considera que el beneficio del consumo de este producto supere el riesgo.
- Se recomienda que posterior al análisis de los datos presentados en este informe se determine la conveniencia de cancelar el registro sanitario de los medicamentos que contengan nimesulida.

CONCEPTO: Revisada y analizada la información presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los argumentos aducidos no son completamente justificables ni niegan o controvierten las inquietudes que llevaron a la Sala a tomar la determinación actual con el medicamento en cuestión: Nimesulida.

Si bien el interesado presenta unas publicaciones con comparaciones de diferentes AINE en toxicidad hepática, estas comparaciones no pueden considerarse completamente válidas si se tiene en cuenta el tipo y características de dicha toxicidad. Una particularidad de la toxicidad hepática de la Nimesulida es que es de tipo idiosincrática, no necesariamente dependiente en todos los casos de dosis o tiempos de administración, lo que la hace muchas veces impredecible, imprevisible y severa. Esto es lo que cuestiona, precisamente, su uso y justificación para comercialización frente a otros AINE, cuya toxicidad es básicamente y solo dependiente de dosis y tiempo, lo cual es más predecible y manejable. Lo anteriormente mencionado y su severidad, realmente, es lo que ha determinado la solicitud de retiro del producto de múltiples agencias regulatorias, incluida Colombia. En otras palabras: estos factores son los que han determinado que su balance beneficio/riesgo se considere desfavorable frente a su uso.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Huelga decir que la Sala no ha cuestionado la seguridad gastrointestinal, cardiovascular y cerebrovascular del Nimesulida, la cual, creemos, puede ser similar a otras AINE. Antes bien, la Sala solo ha cuestionado su seguridad hepática, que fue lo que dio lugar al llamado a revisión de oficio.

Cuando no existen alternativas para el manejo de la indicación que tiene el medicamento, es posible que se pueda asumir el riesgo de la toxicidad del mismo y siempre y cuando esa indicación sea una de notable impacto para la salud pública, lo cual tampoco aplica mucho para el presente caso (fiebre y dolor). Este criterio es lo que lleva, en muchos casos, a determinar la selección o exclusión de algunos medicamentos dentro de un grupo terapéutico. Aquí juegan estos dos parámetros: idiosincrasia y severidad de la toxicidad frente a justificación del medicamento para una enfermedad grave o severa y sin alternativas.

La Sala selecciona los medicamentos para uso en la población colombiana con base en su eficacia, seguridad y necesidad para la solución de los problemas fundamentales de la salud.

Si bien en Colombia no se tiene registros de casos, esto no quiere decir que no se hayan presentado, es más probable que la ausencia de registro se deba a las limitaciones del sistema de fármaco-vigilancia, consideramos que no debemos esperar a que se presenten muertes o trasplantes por falla hepática a causa del medicamento, sino que debemos aprovechar la experiencia de otros países para tomar las medidas preventivas más favorables y seguras para preservar la salud de los colombianos, especialmente cuando sabemos de todas las falencias con que cuenta el manejo del medicamento en Colombia en cuanto a prescripción, dispensación, usos indebidos e inadecuados y abusos.

Aunque es cierto que cada país es autónomo para evaluar y tomar las decisiones acordes a dicha evaluación, Colombia es un país con derecho a seleccionar o excluir los medicamentos que considere más adecuados para la población, de acuerdo con su eficacia y seguridad para sus reales necesidades. Con base en las consideraciones anteriores y las del primer comunicado, resolvió recomendar el retiro de los medicamentos que contengan como principio activo Nimesulida para uso sistémico.

3.7.11 NIDOLON COOL GEL - NIMESULIDA

Radicado : 20191242821
Fecha : 06/12/2019
Interesado : Exeltis S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se dé respuesta a las manifestaciones e inquietudes relacionadas con las decisiones de la Comisión Revisora, emitidas en Actas 2 de 2017, Acta 34 de 2018 y que derivó en una última decisión de ese órgano asesor, contenida en Acta 23 de 2019, numeral 3.3.3.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora Sala le informa al interesado que, para este producto en particular (gel), está realizando la

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evaluación para determinar el balance beneficio-riesgo, de acuerdo con su forma de aplicación para definir su permanencia en el mercado.

3.7.12. NIDOLON TABLETAS - NIMESULIDA

Radicado : 20191241994
Fecha : 06/12/2019
Interesado : Exeltis

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora se dé respuesta a las manifestaciones e inquietudes relacionadas con las decisiones de la Comisión Revisora, emitidas en Actas 2 de 2017, Acta 34 de 2018 y que derivó en una última decisión de ese órgano asesor, contenida en Acta 23 de 2019, numeral 3.3.3.

CONCEPTO: Revisada y analizada la información presentada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los argumentos aducidos no son completamente justificables ni niegan o controvierten las inquietudes que llevaron a la Sala a tomar la determinación actual con el medicamento en cuestión: Nimesulida.

Si bien el interesado presenta unas publicaciones con comparaciones de diferentes AINE en toxicidad hepática, estas comparaciones no pueden considerarse completamente válidas si se tiene en cuenta el tipo y características de dicha toxicidad. Una particularidad de la toxicidad hepática de la Nimesulida es que es de tipo idiosincrática, no necesariamente dependiente en todos los casos de dosis o tiempos de administración, lo que la hace muchas veces impredecible, imprevisible y severa. Esto es lo que cuestiona, precisamente, su uso y justificación para comercialización frente a otros AINE, cuya toxicidad es básicamente y solo dependiente de dosis y tiempo, lo cual es más predecible y manejable. Lo anteriormente mencionado y su severidad, realmente, es lo que ha determinado la solicitud de retiro del producto de múltiples agencias regulatorias, incluida Colombia. En otras palabras: estos factores son los que han determinado que su balance beneficio/riesgo se considere desfavorable frente a su uso.

Huelga decir que la Sala no ha cuestionado la seguridad gastrointestinal, cardiovascular y cerebrovascular del Nimesulida, la cual, creemos, puede ser similar a otras AINE. Antes bien, la Sala solo ha cuestionado su seguridad hepática, que fue lo que dio lugar al llamado a revisión de oficio.

Cuando no existen alternativas para el manejo de la indicación que tiene el medicamento, es posible que se pueda asumir el riesgo de la toxicidad del mismo y siempre y cuando esa indicación sea una de notable impacto para la salud pública, lo cual tampoco aplica mucho para el presente caso (fiebre y dolor). Este criterio es lo que lleva, en muchos casos, a determinar la selección o exclusión de algunos medicamentos dentro de un grupo terapéutico. Aquí juegan estos dos parámetros: idiosincrasia y severidad de la toxicidad frente a justificación del medicamento para una enfermedad grave o severa y sin alternativas.

La Sala selecciona los medicamentos para uso en la población colombiana con base en su eficacia, seguridad y necesidad para la solución de los problemas fundamentales de la salud.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si bien en Colombia no se tiene registros de casos, esto no quiere decir que no se hayan presentado, es más probable que la ausencia de registro se deba a las limitaciones del sistema de fármaco-vigilancia, consideramos que no debemos esperar a que se presenten muertes o trasplantes por falla hepática a causa del medicamento, sino que debemos aprovechar la experiencia de otros países para tomar las medidas preventivas más favorables y seguras para preservar la salud de los colombianos, especialmente cuando sabemos de todas las falencias con que cuenta el manejo del medicamento en Colombia en cuanto a prescripción, dispensación, usos indebidos e inadecuados y abusos.

Aunque es cierto que cada país es autónomo para evaluar y tomar las decisiones acordes a dicha evaluación, Colombia es un país con derecho a seleccionar o excluir los medicamentos que considere más adecuados para la población, de acuerdo con su eficacia y seguridad para sus reales necesidades. Con base en las consideraciones anteriores y las del primer comunicado, resolvió recomendar el retiro de los medicamentos que contengan como principio activo Nimesulida para uso sistémico.

Con respecto a las preguntas puntuales planteadas, a pesar de que están respondidas en el concepto anterior, se hace la ratificación de su respuesta individualmente:

Pregunta 1:

Sírvase explicar por qué es necesario realizar nuevos estudios en la población colombiana cuando a través de la evidencia aportada en la revisión sistemática allegada en folios 367-529 de la respuesta a la revisión de oficio con radicado 20191026641 del 14/02/2019, se ha demostrado que a nivel mundial, es una molécula que se comporta de forma similar a los otros AINES, como se concluye en estudio allegado.

“La tasa de falla hepática que conduce a trasplante hepático en pacientes tratados con nimesulide es similar a la reportada para otros tipos de AINES y es inferior a la que se reporta por acetaminofén cuando se incluyen casos de sobredosis”

Y en Colombia no se ha registrado, caso alguno relacionado a eventos hepáticos relacionados con Nimesulide

Respuesta:

En la literatura se encuentra información heterogénea en relación con la frecuencia de hepatotoxicidad inducida por nimesulida, en algunos países reportan que es similar a la de otros AINES y en otros como Irlanda, Finlandia, España y Argentina, entre otros, se reporta que es mayor, el informe de la evaluación realizada por EMA en 2012, al igual que otras publicaciones, concluyen que es mayor para nimesulida. Disponer de estudios epidemiológicos de calidad confiables en Colombia que demuestren que en la población colombiana no se incrementa el riesgo podría servir de base para justificar la presencia del medicamento en el mercado, pero tales estudios no existen. El argumento que no hay registro de reportes de farmacovigilancia no significa que no se hayan presentado casos, es más probable que sea debido a las limitaciones del sistema de farmacovigilancia en el país, lo que refuerza lo conceptuado por la Sala, en el sentido de la inconveniencia de mantener

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el producto en el país que no representa una ventaja terapéutica y sí un riesgo adicional que el sistema de vigilancia no logra controlar.

Pregunta 2:

Sírvase precisar el fundamento técnico y científico en el que se basa la afirmación:

(...)“..Que existe información de seguridad mundial que muestra que el principio activo nimesulida tiene perfil de seguridad desfavorable para hepatotoxicidad comparado con otros AINES...(...)”

Mencionado en Acta 23 de 2019 numeral 3.3.1.

Respuesta:

Si bien la Sala reconoce que es un tema controvertido, existen múltiples referencias en la literatura que proponen que nimesulida tiene mayor riesgo de hepatotoxicidad, incluso la evaluación realizada por EMA en 2012, lo reconoce. Adicionalmente, otras publicaciones como la de Lewin (2002), Walker (2008), Bessone (2010), Donati (2016) y un reciente metaanálisis (Kwon 2019) llegan a la misma conclusión.

Pregunta 3:

Se precise y se dé claridad sobre el tipo de estudio que se debe realizar (retrospectivo, prospectivo, observacional, estudio clínico con control, estudio de casos y controles o de cohortes), solicitado en Acta 23 de 2019 Numeral 3.3.1 de la SEM.

Respuesta:

La Sala considera que es el interesado quien debe proponer y someter a evaluación el tipo de estudio más adecuado para resolver la inquietud de interés de la referencia.

Pregunta 4:

Cuál es la razón sanitaria de haber ordinado, la “SUSPENSIÓN” de los registros sanitarios que tienen como principio activo NIMESULIDA, luego de más de un año de iniciarse el llamado a revisión de oficio; haberse permitido la puesta en el mercado de producto durante todo este tiempo; no tener información sobre reporte de farmacovigilancia ni menos alerta sanitaria de los medicamentos, generando con ello, una grave responsabilidad para la autoridad sanitaria que obrara de esta manera y luego pretenda por medida de seguridad ordenar una posible recogida del producto?

Respuesta:

La agencia reguladora tiene la obligación y es autónoma en la evaluación permanente de los productos de su competencia. Al reevaluar la información sobre seguridad y eficacia de Nimesulida, la Sala considera que el balance beneficio riesgo es desfavorable (Actas No. 02 de 2017 SEM, segunda parte, numeral 3.2.9; 34 de 2018 SEM, numeral 3.3.1; 02 de 2019 SEMNIMB, numeral 3.7.6 y 23 de 2019 SEM, numeral 3.3.1), sin que existan estudios colombianos que controviertan lo encontrado en la literatura.

Acta No. 17 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lo que se puede concluir del estado del arte:

- Es que la eficacia y seguridad gastrointestinal de nimesulida es similar a otros AINES y no representa ninguna ventaja en este sentido.
- Nimesulida incrementa el riesgo de hepatotoxicidad por lo menos al doble en relación con otros AINES.
- Dado que la hepatotoxicidad de nimesulida es idiosincrática no existen medidas para mitigar o prevenir este riesgo, limitar la duración de uso a 15 días, recomendada por EMA y acogida por algunos países no parece prudente dado el mecanismo idiosincrático y el conocimiento que al menos el 30% de las hepatotoxicidades se presentan en los primeros 15 días de tratamiento, incluso hay reportes de hepatotoxicidad con 4 días de exposición al medicamento.
- Adicionalmente, es importante reconocer las limitaciones del sistema de farmacovigilancia colombiano.

Todo en conjunto conllevó a la Sala al concepto de recomendar la suspensión de los registros sanitarios de los productos que contengan el principio activo nimesulida.

Pregunta 5:

Solicito sea indicado cuál fue la valoración que tuvieron cada una de las respuestas allegadas bajo radicado No. 20191026641 del 14/02/2019 correspondiente a la respuesta a la revisión de oficio para el medicamento NIDOLON, teniendo en cuenta lo siguiente:

- Se pide muy respetuosamente se dé claridad sobre el mecanismo de hepatotoxicidad de la nimesulida, ya que en Acta 02 de 2017 de la SEM se afirma que el mecanismo de hepatotoxicidad es idiosincrático, independiente de la dosis y dependiente del paciente.

- No obstante, de acuerdo a la respuesta a la revisión de oficio con radicado 20191026641 del 14/02/2019, folio 12, se confirmó que de acuerdo a la investigación de DONATI Y COLABORADORES publicada en el British Journal of Clinical Pharmacology, la lesión hepática por NIMESULIDA es dependiente de la dosis y la duración del tratamiento.

- Tanto la EMA como el CHMP ya habían tenido en cuenta lo anterior cuando se evaluó la seguridad de la molécula en los años 2001, 2009 y 2012,

- Por otro lado, la Asociación Francesa de Centros Regionales de Farmacovigilancia en el 2013, resalta la importancia de realizar una buena historia clínica, individualizar y valorar el beneficio en el paciente, además indica que la NIMESULIDA no se asoció con lesiones potencialmente mortales, y la clasifica dentro de AINES con menor riesgo.

Adicionalmente, podemos constatar que fue tan superficial la determinación tomada por la Administración en la valoración de la respuesta dada por EXELTIS en clara violación del derecho que le asiste a mi compañía que su respuesta fuera valorada, tomada en cuenta y se le emitiera la respectiva información sobre el resultado de la misma, todo ello, consignado en el Código de Procedimiento Administrativo al art 5 numeral 8 antes invocado, que se precisa nuevamente formular la siguiente pregunta.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Respuesta:

Si bien el mecanismo exacto de la hepatotoxicidad inducida por nimesulida no es conocido, los autores sugieren que se trata de una respuesta idiosincrática que no depende de la dosis (DTOX 2016) ni el tiempo de administración. El propio interesado cita a Donati y colaboradores para argumentar que la hepatotoxicidad es un efecto dosis dependiente; sin embargo, en la publicación de 2016 citada, lo que se resalta es “hepatotoxicity is a rare ADR, usually not dose related, but serious and even fatal”.

Pregunta 6:

En Acta 23 de 2019, numeral 3.3.3, se manifiesta la autoridad sanitaria en los ANTECEDENTES que:

“(…)” La NIMESULIDA nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda por su perfil de seguridad”

Porqué sin embargo la autoridad sanitaria no se percató que la anterior aseveración fue aclarada en la respuesta a la REVISION DE OFICIO a los folios 8 y 9, en donde se indica que la FDA (Food Drug Administration, *por sus siglas en inglés*), no se registró como tal esta molécula, ya que su interés no fue comercializarla en el territorio norteamericano, por lo tanto, es una imprecisión que indica el informe de Red CIMLAC, ya que su no comercialización en Estados Unidos, no implica una falta de aprobación sino una decisión netamente comercial más no por fundamento sanitario alguno.

Pero la Autoridad Sanitaria mantiene una visión completamente ajena a las respuestas dadas por EXELTIS, o a cualquiera otras de las compañías vigiladas que tienen en su haber registros sanitarios de medicamentos con principio activo NIMESULIDA, con lo que se presume que uniformó todas las respuestas dadas por estos Administrados en los LLAMADOS A REVISIÓN DE OFICIO, como:

“insatisfactoria”

Pero sin motivar de ninguna forma su decisión en clara violación al art. 43 del Código de Procedimiento Administrativo antes invocado.

(...) “ARTICULO 42. CONTENIDO DE LA DECISIÓN. Habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada.

La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos. (...) (Resaltas fuera del texto).

Esta manera de NO MOTIVAR estos actos administrativos, nos lleva a la siguiente pregunta:

Respuesta:

Si bien no es clara la razón por la cual el medicamento nimesulida nunca fue comercializado en algunos países, lo que sí es claro es que se ha retirado del



mercado por motivos de seguridad relacionados con hepatotoxicidad en otros países, entre los cuales se encuentran Irlanda, Finlandia, España, etc.

De todas maneras, llama la atención que no se haya comercializado en países de economías desarrolladas de gran interés de mercado y de alta vigilancia sanitaria, como Estados Unidos, Canadá, Japón, Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda y Noruega y Suecia, tal como lo señalan diversos autores: ISDB, CIMLAC y Thawani (2003).

Pregunta 7:

Por qué sí o por qué no, tuvo en consideración la Administración Sanitaria, que a folio 9 de nuestro escrito de respuesta al LLAMADO A REVISIÓN DE OFICIO, a nivel europeo, se tiene que fue indicado y demostrado que la agencia de referencia EMA (European Medicines Agency por sus siglas en inglés), a la fecha ha continuado la autorización de comercialización en Europa y ha revisado la información de seguridad de este producto en los años 2007, 2009, 2010 y 2012. Qué valoración le dio a ello? La tuvo o no en cuenta para tomar una decisión de “suspensión” de los registros sanitarios porque si la tuvo en cuenta la desprecio. Pero cuál fue la motivación que dio lugar a ello?

Respuesta:

La Sala informa al interesado que sí tuvo en cuenta el informe más actualizado de la EMA (2012), el cual resalta que nimesulida tiene eficacia y seguridad gastrointestinal similar a otros AINES, pero mayor riesgo de hepatotoxicidad. La Sala disiente de la recomendación de EMA de considerar el balance beneficio riesgo favorable por los motivos que se han argumentado a lo largo de los diferentes conceptos emitidos por la Sala sobre el particular. Adicionalmente, se le recuerda al interesado que tres de los miembros del comité de evaluación de medicamentos de la EMA presentaron posiciones divergentes con una argumentación en el mismo sentido que lo hace la Sala “the frequency of idiosyncratic hepatotoxicity, the lack of specific risk minimization measures and the resulting uncertainty, without the therapeutic added value make the benefit risk balance negative” (la frecuencia de hepatotoxicidad idiosincrática, la falta de medidas de minimización de riesgo específicas y la incertidumbre resultante sin un valor terapéutico añadido, hacen el balance beneficio-riesgo negativo). Adicionalmente la Sala le recuerda al interesado que, a pesar de la recomendación de la EMA, algunos países miembros de la Unión Europea retiraron el producto del mercado, tal como se mencionó anteriormente.

Por último, dado que ningún interesado controversió con evidencia científica los argumentos de la Sala respecto al retiro del principio activo de la norma, la Sala mantiene la recomendación de retirar el principio activo nimesulida de la norma farmacológica, y recomienda al Invima tomar las medidas administrativas consecuentes con base en la normativa vigente.

Referencias:

- <https://www.ti.ubc.ca/2008/02/04/nimesulide-must-be-withdrawn-worldwide-due-serious-liver-damage/>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4917796/>
- <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.12938>

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nimesulide-article-31-referral-assessment-report_en.pdf
- <https://www.bmj.com/content/bmj/327/7405/18.full.pdf>
- Donati M, Conforti A, Lenti MC, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. Br J Clin Pharmacol. 2016;82(1):238-248. doi:10.1111/bcp.12938
- Nimesulide-induced hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. Kwon J, Kim S, Yoo H, Lee E. PLoS One. 2019 Jan 24;14(1):e0209264. doi: 10.1371/journal.pone.0209264. eCollection 2019. PMID: 30677025
- <https://www.saeconsortium.org/sites/default/files/Nimesulide%20Hepatotoxicity-%20An%20overview-%20Final%20published%20%20%20%20%20version.pdf>
- Lewin S. A countrywide post-marketing surveillance of nimesulide suspension. Indian Pediatr. 2002; 39:890–891.
- <http://web.redcimlac.org/images/files/nl%20redcimlac%2030mar2017.pdf>
- Walker SL, Kennedy F, Niamh N, McCormick PA. Nimesulide associated fulminant hepatic failure. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(11):1108-1112. doi:10.1002/pds.1665
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547948/>
- International Society of Drug Bulletins (ISDB): Nimesulide must be withdrawn worldwide due to serious liver damage. Comunicado de prensa. Diciembre 2007.
- <https://english.prescrire.org/en/81/168/45955/0/2007/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1>
- <https://english.prescrire.org/en/81/168/49209/0/NewsDetails.aspx>
- Thawani, V., Sontakke, S., Gharpure, K., & Pimpalkhute, S.A. (2003). Nimesulide: The current controversy. Indian Journal of Pharmacology, 35, 121-122.

3.7.13. GARDASIL ®

Expediente : 19972109
Radicado : 20201101555
Interesado : Lloreda Camacho & Co

Principio activo: Proteína L1 VPH

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto respecto a la petición de la correspondencia Rad. 20201101555:

- Que se adicione la respuesta de correspondencia con oficio saliente No. 20192049834, para incluir las referencias pertinentes al concepto de la Sala Especializada de la Comisión Revisora realizado en el numeral 3.7.10. Acta 8 de 2019.
- Que se aclare si dentro del inserto e IPP de la vacuna GARDASIL ® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18, expediente 19972109, que se encuentra en trámite de renovación de registro sanitario, debe aparecer dentro de las precauciones y advertencias el síndrome de dolor regional complejo de la siguiente forma: “Si bien algunos pacientes posterior a

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibir la vacuna han presentado Síndrome de dolor regional complejo, a la fecha no se ha comprobado o descartado que tienen una relación causal.”

- Que se aclare si dentro del inserto e IPP de la vacuna GARDASIL ® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18, expediente 19972109, que se encuentra en trámite de renovación de registro sanitario, debe aparecer el síndrome de dolor regional complejo como una contraindicación de Gardasil.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora da respuesta a la consulta de la referencia:

- Que se adicione la respuesta de correspondencia con oficio saliente No. 20192049834, para incluir las referencias pertinentes al concepto de la Sala Especializada de la Comisión Revisora realizado en el numeral 3.7.10. Acta 8 de 2019.

Respuesta:

La Sala informa al interesado que las referencias corresponden a las siguientes:

- <https://www.reumatologiaclinica.org/en-hpv-vaccination-syndrome-a-clinical-articulo-S2173574318300741>
- https://adc.bmj.com/content/archdischild/104/Suppl_3/A383.2.full.pdf
- Información presentada por el interesado en el radicado No. 20191027814: CBER Sentinel/PRISM Final Report. A Safety Study of Gardasil 9 in PRISM/Sentinel Using Sequential Analysis: Interim Results
- Que se aclare si dentro del inserto e IPP de la vacuna GARDASIL ® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18, expediente 19972109, que se encuentra en trámite de renovación de registro sanitario, debe aparecer dentro de las precauciones y advertencias el síndrome de dolor regional complejo de la siguiente forma: “Si bien algunos pacientes posterior a recibir la vacuna han presentado Síndrome de dolor regional complejo, a la fecha no se ha comprobado o descartado que tienen una relación causal.”

Respuesta:

La Sala considera que la siguiente frase debe incluirse en precauciones y advertencias: *“Si bien algunos pacientes, posterior a recibir la vacuna, han presentado síndrome de dolor regional complejo, a la fecha no se ha comprobado o descartado que tienen una relación causal.”*

- Que se aclare si dentro del inserto e IPP de la vacuna GARDASIL ® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18, expediente 19972109, que se encuentra en trámite de renovación de registro sanitario, debe aparecer el síndrome de dolor regional complejo como una contraindicación de Gardasil.

Respuesta:

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Sala considera que el síndrome de dolor regional complejo no corresponde a una contraindicación para el uso de esta vacuna.

3.7.14. PEMBROLIZUMAB EN COMBINACIÓN CON AXITINIB

Radicado : 20201110486
Fecha : 26/06/2020
Interesado : MSD

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto frente a correspondencia Rad. 20201089813. Asimismo, allega el presente derecho de petición dado que las preguntas formuladas por un laboratorio que no es titular del producto de la referencia mediante Rads. 20201015146 y 20201018889 podrían según el interesado: a) generar una confusión en el cuerpo médico y b) afectar el tratamiento de los pacientes con cáncer renal, c) cuestionar el procedimiento administrativo de aprobación.

CONCEPTO: Frente a la correspondencia allegada con radicado No. 20201089813, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.7.2 dio respuesta a las inquietudes planteadas.

Así mismo, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora remite al interesado a los conceptos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numerales 3.7.3, 3.7.6 y 3.7.7.

3.7.15. BRIGATINIB

Radicado : 20201098425
Interesado : Focus Pharmaceutical S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración frente a la solicitud de protección de la información no divulgada para el producto BRIGATINIB, solicitada por Takeda S.A.S., ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, bajo radicados No. 20181264326 / 20191073085 / 20191194651 / 20191254844 del 19 de diciembre de 2019, ya que existe suficiente información divulgada de acuerdo con la información allegada por el interesado en correspondencia Rad. 20201098425

CONCEPTO: Revisada la solicitud 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. 05 de 2020 SEMNNIMB Segunda Parte, numeral 3.1.1.3, en el sentido de recomendar la aprobación de la evaluación farmacológica y recomendar la protección de la información no divulgada a la luz del Decreto 2085 de 2002.

Si bien es cierto, existe información publicada en diferentes bases de datos sobre estudios con brigatinib, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada dado que las publicaciones se basaron en información primaria de estudios que no ha sido publicada, pero que también presenta el interesado en su documentación y constituyen elementos determinantes para concluir sobre la

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

seguridad y eficacia del medicamento y con lo cual se participa en la demostración del esfuerzo considerable en el desarrollo e investigación del producto.

3.7.16. PANCIPRIDE TABLETAS

Expediente : 20131076
Radicado : 2017105983
Interesado : Grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos INVIMA

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 40mg de Extracto de bilis bovina, 40mg de Hemicelulosa, 40mg de Pancreatina y 40mg de Simeticona polvo

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si para el producto Pancipride tabletas aplican las indicaciones "Trastornos digestivos por deficiencia de enzimas digestivas y sales biliares", que corresponden a las aprobadas para un producto similar, ya que, para la concentración específica de este producto no se encuentra concepto de Comisión Revisora.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar a la luz del estado del arte las concentraciones del producto en las indicaciones aprobadas para productos similares, pero con concentraciones diferentes (trastornos digestivos por deficiencia de enzimas digestivas y sales biliares).

3.7.17. INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS INCLUIDOS EN EL LISTADO UNIRS - POBLACIÓN PEDIÁTRICA.

Radicado : 20201027666
Fecha : 13/02/2020
Interesado : Ministerio de Salud y Protección Social

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora dar información de los medicamentos incluidos en el Listado UNIRS, con respecto a si se encuentran contraindicados en población pediátrica.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar que ninguno de los principios activos consultados se encuentra contraindicado explícitamente en niños, según la información disponible en Actas de las Salas y registros sanitarios, información que se resume en las siguientes tablas:

Medicamento	Concepto Acta
TOLTERODINA	Acta No. 18 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.1: Administración en Niños No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Medicamento	Concepto Acta
	○ <i>Acta No. 17 de 2019 SEM, numeral 3.1.9.4:</i> Uso en los niños No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en niños.
CARBAMAZEPINA	○ <i>Acta No. 20 de 2019 SEM, numeral 3.1.13.7:</i> Posología y grupo etario: Epilepsia Niños: Para niños menores de 4 años se recomienda una dosis inicial de 20-60 mg/día aumentándola de 20-60 mg cada dos días. Para niños mayores de 4 años, el tratamiento puede iniciarse con 100 mg/día incrementándolo en 100 mg a intervalos semanales. Dosis de mantenimiento: Se administrarán dosis de 10-20 mg/kg de peso al día, en dosis divididas, p.ej.: Niños hasta 1 año: 100-200 mg diarios Niños de 1-5 años: 200-400 mg diarios Niños de 6-10 años: 400-600 mg diarios Niños de 11-15 años: 600-1000 mg diarios. Niños mayores de 15 años: 800 a 1200 mg diarios. Dosis máxima recomendada: Hasta los 6 años: 35 mg/Kg/día 6-15 años: 1000 mg/Kg/día Mayores de 15 años: 1200 mg/día. Para grageas o capsulas de liberación controlada de 200 o 400 mg (XR) En niños entre 6 12 años: iniciar con una dosificación de 100mg cada 12 horas e incrementar cada semana 100 mg hasta un máximo de 1000mg diarios. En mayores de 12 años: Iniciar con una dosificación de 200mg cada 12 horas e incrementar 200 mg cada semana. En jóvenes de 12 -15 años la dosis máxima es de 1000 mg diarios, en adultos hasta 1200mg diarios y en raras ocasiones el máximo ha sido 1600mg diarios.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Medicamento	Concepto Acta
	Para las suspensiones: Se inicia con una dosis de 10 a 20 mg por kg de peso dos veces por día, se incrementa según la respuesta clínica hasta una dosis de 35 mg por kg de peso dos veces por día.
ACIDO VALPROICO	○ <i>Acta No. 37 de 2013 SEMPB, numeral 3.12.4:</i> Indicaciones: • Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. • Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. • <u>Terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia</u> • Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos. ○ <i>Acta No. 25 de 2015 SEMPB, numeral 3.1.7.3:</i> Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al producto o cualquiera de sus componentes. Para el manejo de la migraña durante el embarazo y la lactancia (clasificación X). No debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa, con trastornos conocidos del ciclo de la urea, con porfiria, en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG). ○ <i>Acta No. 19 de 2015 SEMPB, numeral 3.4.7:</i> Indicaciones: • Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. • Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de

Medicamento	Concepto Acta
	edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. • <u>Terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia</u> . • Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos. Nuevas Contraindicaciones: El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa. <u>El divalproato sódico está contraindicado en pacientes en quienes se sepa tengan desordenes mitocondriales causados por mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial (POLG, ej.: síndrome de Alpers o Alpers-Huttenlocher y niños menores a dos años de edad en quienes se sospeche desordenes relacionados con POLG).</u> El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea. El divalproato sódico está contraindicado en las siguientes situaciones: Profilaxis de ataques de migraña en el embarazo y las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con valproato. El embarazo debe ser excluido antes del inicio del tratamiento con valproato. El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con porfiria. Advertencias y precauciones: Uso pediátrico La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Medicamento	Concepto Acta
	sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas. ○ <i>Acta No. 14 de 2015 SEMPB, numeral 3.3.6:</i> Indicaciones actualizadas: El valproato de sodio inyectable está indicado como una alternativa intravenosa cuando no es factible utilizar temporalmente la vía de administración oral, en las siguientes condiciones: El valproato de sodio inyectable está indicado como monoterapia y como terapia coadyuvante, en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas, que se presentan ya sea en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. El valproato de sodio inyectable también está indicado para uso como terapia única y como terapia complementaria, en el tratamiento de pacientes con crisis de ausencia simple y compleja y como terapia coadyuvante en pacientes con múltiples tipos de crisis, que incluyen las crisis de ausencia. Valcote intravenoso está indicado en las siguientes condiciones de estatus epiléptico en adultos: Primera opción en status no convulsivo (ausencias) como alternativa a benzodiacepinas. Segunda opción en status parcial o focal después de las benzodiacepinas. Tercera opción en status generalizado después de la primera,

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Medicamento	Concepto Acta
	benzodiacepinas, fenitoina y la segunda opción fenobarbital. <u>En niños el uso de ácido valpróico intravenoso es el medicamento de elección en casos excepcionales. Valcote IV debe ser usado solo cuando se haya realizado un balance de riesgo beneficio y preferiblemente como monoterapia.</u> ○ <i>Acta No. 02 de 2015 SEMPB, numeral 3.4.13:</i> Indicaciones: • Tratamiento de episodios agudos maníacos o mixtos, asociados con trastorno bipolar, con o sin características psicóticas. • Monoterapia y como terapia complementaria, en el tratamiento de adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con crisis complejas parciales que se producen en forma aislada o en asociación con otros tipos de crisis. • <u>Terapia coadyuvante y única, en el tratamiento de crisis de ausencia simples y complejas, en adultos y niños de 10 años de edad o mayores y adicionalmente en adultos y niños de 10 años de edad o mayores, con múltiples tipos de crisis, que incluyen crisis de ausencia .</u> • Profilaxis de cefaleas del tipo migraña en adultos. Advertencias y precauciones: Uso pediátrico La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Medicamento	Concepto Acta
	La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas. ○ <i>Acta No. 02 de 2015 SEMPB, numeral 3.4.10:</i> Advertencias y precauciones: Uso pediátrico La experiencia indica que los niños menores de dos años corren un riesgo considerablemente mayor de desarrollar hepatotoxicidad fatal, especialmente aquellos con las condiciones mencionadas previamente. Cuando el divalproato sódico se utiliza en este grupo de pacientes, debe utilizarse con extrema precaución y como agente único. Los beneficios de la terapia deben sopesarse contra los riesgos. Por encima de la edad de dos años, la experiencia en epilepsia ha indicado que la incidencia de hepatotoxicidad fatal disminuye considerablemente en grupos de pacientes progresivamente mayores. Los niños más pequeños, especialmente aquellos que reciben medicamentos inductores enzimáticos, requerirán grandes dosis de mantenimiento para alcanzar el objetivo total y las concentraciones del ácido valpróico no ligado. La variabilidad en la fracción libre limita la utilidad clínica del monitoreo de la concentración total del ácido valpróico en suero. La interpretación de las concentraciones del ácido valpróico en niños debe incluir la consideración de factores que afectan el metabolismo hepático y el enlace a las proteínas.
DAUNORRUBICINA	ONCODAUNOTEC Expediente: 19950916 Registro Sanitario: desistido Indicaciones: En combinación con otros medicamentos antineoplásicos se indica para la inducción de la remisión en la leucemia aguda no linfocítica (mielógena, monocítica, eritroide) de adultos y para la inducción de la remisión en la leucemia linfocítica aguda de niños y de adultos.

Medicamento	Concepto Acta
IDARUBICINA	○ Acta No. 12 de 2016 SEMPB, numeral 3.3.14: Indicaciones Terapéuticas: Coadyuvante en el tratamiento de la Leucemia mielógena aguda (AML, por sus siglas en inglés) en adultos y tratamiento de segunda línea para Leucemia linfocítica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) en adultos y niños. ○ Acta No. 60 de 2012 SEMPB, numeral 3.1.5.2: Indicaciones: Idarubicina clorhidrato está indicada en adultos para el tratamiento de la leucemia mielógena aguda (también conocida como leucemia mieloides o LMA. Este tipo de leucemia era previamente conocido como leucemia no linfoblástica o LNLA), para la inducción de remisión en el relapso en pacientes no tratados o para la inducción de remisión en pacientes con relapso o refractarios. <u>Idarubicina clorhidrato está indicado en adultos y niños para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de relapso como tratamiento de segunda línea.</u> Idarubicina clorhidrato es comúnmente usado en los regímenes de quimioterapia de combinación que incluyen otros agentes citotóxicos.
RITUXIMAB	○ Acta No. 05 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2: Advertencias y precauciones: Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores a 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.
HIDROXICLOROQUINA	○ Acta No. 01 de 2020 numeral 3.4.19 SEMNNIMB: 3.4.1.9 UNIRS - HIDROXICLOROQUINA SULFATO <u>Solicitud:</u> El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo

Medicamento	Concepto Acta
	Hidroxycloroquina Sulfato, tabletas 200 mg y 400 mg por vía oral: - Indicación: Tratamiento del lupus eritematoso sistémico en edad pediátrica. Grupo etario: Menores de 18 años - Dosificación: Dosis que no exceda 5 mg/kg del peso corporal real (...) <u>Por tal razón, La Sala considera que es necesario disponer de información clínica adicional, de adecuada calidad metodológica, que soporte la inclusión de la indicación en el Registro Sanitario.</u> ○ <i>Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.13:</i> Nuevas precauciones y advertencias: <u>Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminokinoquinas, por lo que se debe advertir a los pacientes que mantengan la hidroxycloroquina fuera del alcance de los niños.</u>
NEOMICINA SULFATO/HIDROCORTISONA ACETATO/COLISTINA SULFATO	HIDROCORTISONA ○ <i>Acta No. 03 de 2020 SEM, numeral 3.1.13.1:</i> Advertencias y precauciones: Administración en Niños Se debe observar cuidadosamente el crecimiento y el desarrollo de los niños bajo terapia prolongada con corticosteroides. Se puede suprimir el crecimiento en niños a los que se les administra una terapia con glucocorticoides a largo plazo y con dosis divididas diarias. El uso de tal régimen deberá restringirse a las indicaciones más serias. Los infantes y niños bajo terapia prolongada con corticosteroides se encuentran en un riesgo especial de aumento de la presión intracraneal. En niños, altas dosis de corticosteroides pueden producir pancreatitis.

Medicamento	Concepto Acta
	○ <i>Acta No. 12 de 2017 SEMPB, numeral 3.3.1:</i> Nueva dosificación: Bebés y niños pequeños A menos que se indique lo contrario, una aplicación por día es generalmente adecuada. El tratamiento diario continuo debe limitarse a un período corto (aproximadamente una semana). Si se utiliza durante más tiempo, se deben interponer pausas periódicas libres de esteroides. Los apósitos oclusivos deben ser evitados en lactantes y niños pequeños. COLISTINA ○ <i>Acta No. 12 de 2015 SEMPB, numeral 3.1.6.3:</i> Dosificación y Grupo Etario: Pacientes adultos y pediátricos – Administración Intramuscular o Intravenosa: Colistimetato para inyección debe ser dado en 2 a 4 dosis divididas a niveles de dosis de 2.5 a 5 mg/Kg por día para pacientes con función renal normal, dependiendo de la severidad de la infección. En individuos obesos, la dosis debe estar basada sobre el peso corporal ideal. Para ver recomendaciones de ajuste frente a deterioro de la función renal ver dossier. Vía de Administración: Intramuscular e Intravenosa ○ <i>Acta No. 03 de 2014 SEMPB, numeral 3.1.6.7:</i> Dosificación y Grupo Etario: Niños y Adultos. La dosis debe calcularse de acuerdo con el peso corporal, con base en el siguiente esquema: Adultos y niños: 2.5 a 5 mg/Kg/día administrados por vía I.V, repartidos en 2 a 4 dosis divididas. La dosis máxima es 6 millones de unidades en 24 horas.

Medicamento	Contraindicación en Registro Sanitario
TOLTERODINA	Contraindicado en pacientes con retención urinaria, obstrucción gastrointestinal, glaucoma de ángulo estrecho, retención gástrica, enfermedad hepática o hipertrofia prostática, embarazo y lactancia, hipersensibilidad conocida a la tolterodina o a los excipientes.
CARBAMAZEPINA	Insuficiencia renal o hepática, embarazo, a menos que sea absolutamente necesario, lactancia. No debe administrarse concomitantemente con inhibidores de la MAO ni con alcohol. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, enfermedad cardiovascular y en pacientes con trastornos sanguíneos. Puede producir ideas de auto lesiones o suicidio.
ACIDO VALPROICO	El divalproato sódico no debe ser administrado a pacientes con enfermedad hepática o con disfunción hepática significativa. El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con enfermedad conocida como Alpers o Alpers-Huttenlocher. El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. El divalproato sódico está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del ciclo de la urea.
DAUNORRUBICINA	Cardiopatía e insuficiencia miocárdica, depresión de la médula ósea, embarazo y lactancia.
IDARUBICINA	Embarazo, lactancia, pacientes con daño renal o hepático grave con infecciones no controladas, supresión de la médula ósea, enfermedad cardíaca preexistente. Antes y después del tratamiento se deben realizar electrocardiogramas y ecocardiogramas.
RITUXIMAB	Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.
HIDROXICLOROQUINA	-Hipersensibilidad al medicamento ó hipersensibilidad conocida a los compuestos de 4-aminoquinolina. - Maculopatía ocular preexistente.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Medicamento	Contraindicación en Registro Sanitario
	- Niños menores de 6 años de edad (las tabletas de 200 mg no son adecuadas para peso < 35 kg). * - Úlcera péptica. - Discrasias sanguíneas. - Embarazo. - Neuropatías.
NEOMICINA SULFATO/HIDROCORTISONA ACETATO/COLISTINA SULFATO	Hipersensibilidad a los componentes. Lesiones tuberculosas o virales de la piel. El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC).

***El principio activo no se encuentra contraindicado en niños, las presentaciones existentes en el mercado colombiano (tabletas de 200 mg y 400 mg), no permiten un adecuado ajuste posológico en niños que pesen menos de 31 Kg.**

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 ABCERTIN®

Expediente : 20118253
Radicado : 20201112038
Fecha : 30/06/2020
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2020 numeral 3.7.2 SEMNNIMB, manifestando que, en dicho concepto no hubo ningún pronunciamiento con respecto a la información de seguridad allegada en las dos comunicaciones presentadas por parte de Sanofi y adicionalmente, considera que existen algunas inconsistencias en los conceptos de la Sala Especializada que es importante que sean aclaradas a fin de garantizar la seguridad de los pacientes que lleguen a utilizar el producto Abcertin:

- Se indique o referencie ¿cuál es el estudio clínico allegado por Abcertin donde utilizó como comparador activo el producto Cerezyme?, referenciado en el concepto “La sala realizo una evaluación integral del producto Abcertin, que incluye estudios clínicos, uno de los cuales utilizo como comparador activo el producto Cerezyme”.
- Teniendo en cuenta que la “Sala reconoce que el proceso de análisis corresponde a la evaluación de una Imigluclerasa, que demostró atributos, seguridad y eficacia propios que le permitieron a la Sala recomendarlo para continuar con el proceso de Registro Sanitario a la luz del Decreto 677 de 1995”. Se informe ¿cuáles fueron los



estudios clínicos propios o de comparabilidad, que se evaluaron para aprobar la IPP de Abcertin?, siendo la misma información de la IPP aprobada para Cerezyme en los siguientes ítems: dosis, administración, precauciones, advertencias durante embarazo.”

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informa al interesado que una vez evaluada la información suministrada por el titular del producto Abcertin fue suficiente para recomendar la aprobación de la evaluación farmacológica a la luz del Decreto 677 de 1995.

La sala se permite aclarar que el estudio clínico comparativo al que se hace referencia en el Acta No. 02 de 2020 numeral 3.7.2: *“La Sala realizó una evaluación integral del producto Abcertin que incluyó estudios clínicos, uno de los cuales utilizó como comparador activo el producto Cerezyme”*, se realizó en una cohorte de pacientes que tenían tratamiento inicial con Cerezyme, el cual fue sustituido por Abcertin, sin tener variaciones en la respuesta.

Adicionalmente, el interesado aportó otros estudios, algunos de ellos publicados, incluyendo un estudio fase 3.

Por último, para dar respuesta a los interrogantes sobre los estudios resulta importante traer a colación lo establecido en la normatividad aplicable para las solicitudes de documentación que reposa en los archivos de las entidades públicas, a saber:

“ARTÍCULO 74. Todas las personas tienen derecho a acceder a los documentos públicos salvo los casos que establezca la ley. El secreto profesional es inviolable.” (subraya fuera del texto.)

Ahora bien, el artículo 24 de la Ley 1755 de 2015 que trata de informaciones y documentos reservados señala que solo tendrán carácter reservado las informaciones y documentos expresamente sometidos a reserva por la Constitución Política o la ley, entre los cuales se señala en el numeral 6 el siguiente:

“6. Los protegidos por el secreto comercial o industrial, así como los planes estratégicos de las empresas públicas de servicios públicos.”

Numeral del que en el párrafo del mismo artículo se indica lo siguiente:

“Para efecto de la solicitud de información de carácter reservado, enunciada en los numerales 3, 5, 6 y 7 solo podrá ser solicitada por el titular de la información, por sus apoderados o por personas autorizadas con facultad expresa para acceder a esa información.”

Por su parte, el artículo 261 de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina establece:

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



“Artículo 261.- A los efectos de la presente Decisión, no se considerará como secreto empresarial aquella información que deba ser divulgada por disposición legal o por orden judicial.

No se considerará que entra al dominio público o que es divulgada por disposición legal, aquella información que sea proporcionada a cualquier autoridad por una persona que la posea, cuando la proporcione a efecto de obtener licencias, permisos, autorizaciones, registros o cualesquiera otros actos de autoridad”. (subrayas fuera del texto).

Dicho lo anterior, nos permitimos informar que con base en el marco legal expuesto no es procedente acceder a la petición, consistente en informar el título o código de los estudios clínicos, pre-clínicos, así como, el título de las publicaciones del producto Abcertin que reposan en los archivos del Invima, toda vez que la información fue proporcionada por el interesado con el fin de soportar la solicitud de evaluación farmacológica.

La Sala aclara que la información consignada en la información para prescribir es propuesta por el interesado y se encuentra acorde con la información farmacológica aprobada para el producto en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2 y Acta No. 12 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.

3.8.2 DUPIXENT 300mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20201124334
Fecha : 21/07/2020
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos aclarar el concepto emitido en el Acta No. 05 de 2020 numeral 3.8.2 SEMNNIMB, puesto que se está excluyendo el grupo etario adolescentes de la indicación en DERMATITIS ATOPICA, el cual ya hacía parte de los conceptos previos Acta No. 01 de 2020 numeral 3.5.1 y numeral 3.8.7. Información clínica que se sometió al INVIMA desde Julio/2019 y que de acuerdo con estas Actas referenciadas tiene un concepto favorable por la honorable Sala.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que las indicaciones aprobadas para Dupixent 300 mg, corresponden a las siguientes:

Dermatitis atópica:

Dupixent® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes de 12 años o mayores con dermatitis atópica severa, cuya enfermedad no está controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Asma:

Dupixent® está indicado como tratamiento de mantenimiento adicional en pacientes adultos con asma grave eosinofílica (recuento de eosinófilos en la sangre ≥ 300 células/ μ l) con exacerbaciones frecuentes que requieran hospitalización a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador y de la administración en dosis plena de corticosteroides inhalados u orales y agonistas β de acción prolongada.

Rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN):

Dupilumab 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.

Siendo las 16:00 del día 10 de septiembre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL Miembro SEMNNIMB	KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ Miembro SEMNNIMB
JUDY HASLEIDY MARTINEZ MARTINEZ Miembro SEMNNIMB	CRISTIAN GÓMEZ DELGADILLO Miembro SEMNNIMB
CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO Miembro SEMNNIMB	KAREN TATIANA SIERRA SÁNCHEZ Miembro SEMNNIMB
LEIA ESTHER HIDALGO URREA Secretaria SEMNNIMB	
DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA Directora Técnica de Medicamentos y Productos Biológicos Presidente SEMNNIMB	