



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02 DE 2022

SESIÓN EXTRAORDINARIA 26, 27 y 28 DE ENERO DE 2022

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 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:

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dra. Sindy Paola Pulgarin Madrigal

Secretario de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. CIBINQO® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20211351
Radicado : 20211188490
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos tromboticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombotico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.



Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa $> 5 \times \text{ULN}^e$	

a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.
e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%).

El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes-año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos tromبóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) (>50%), es

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección. Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y $<90 \text{ mL/min}$.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a $<60 \text{ mL/min}$) o severo (TFGe $<30 \text{ mL/min}$), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥ 65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211188490
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211188490

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información desagregada de los pacientes de 12 a 18 años incluidos en los estudios, especialmente los efectos sobre el crecimiento; presentar información actualizada con mayor tiempo de seguimiento. Adicionalmente, debe explicar por que no allegó estudios con comparador activo y justificar la protección de datos de prueba con base en el Decreto 2085 de 2002 dada su similitud estructural y farmacodinámica con inhibidores de Janus quinasa.

3.1.1.2. CIBINQO® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20211353
Radicado : 20211188496
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 103/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 103/\text{mm}^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 103/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 103/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 103/\text{mm}^3$ o

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

con un valor de hemoglobina <8 g/dL. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia



de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Acta No. 02 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa $> 5 \times \text{ULN}^e$	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
- b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
- c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
- d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.
- e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%).

El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes-año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) (>50%), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y $<90 \text{ mL/min}$.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a $<60 \text{ mL/min}$) o severo (TFGe $<30 \text{ mL/min}$), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥ 65 años de edad.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211188496
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211188496

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información desagregada de los pacientes de 12 a 18 años incluidos en los estudios, especialmente los efectos sobre el crecimiento; presentar información actualizada con mayor tiempo de seguimiento. Adicionalmente, debe explicar por que no allegó estudios con comparador activo y justificar la protección de datos de prueba con base en el Decreto 2085 de 2002 dada su similitud estructural y farmacodinámica con inhibidores de Janus quinasa.

3.1.1.3. CIBINQO® 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20211356
Radicado : 20211188500
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en ≥2% de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

categorías: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa $> 5 \times \text{ULN}^e$	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
- b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
- c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
- d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.
- e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes- año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes -año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientesaño).

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Acta No. 02 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211188500
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211188500

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información desagregada de los pacientes de 12 a 18 años incluidos en los estudios, especialmente los efectos sobre el crecimiento; presentar información actualizada con mayor tiempo de seguimiento. Adicionalmente, debe explicar por que no allegó estudios con comparador activo y justificar la protección de datos de prueba con base en el Decreto 2085 de 2002 dada su similitud estructural y farmacodinámica con inhibidores de Janus quinasa.

3.1.1.4. CIBINQO® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210314
Radicado : 20211177614
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones,

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar
Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.
CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 103/mm^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 103/mm^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 103/mm^3$, RAL $<0,5 \times 103/mm^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 103/mm^3$ o con un valor de hemoglobina <8 g/dL. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de

CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria
CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en ≥2% de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes (≥1/10); comunes (de ≥1/100 a <1/10); poco comunes (de ≥1/1000 a <1/100); raras (de ≥1/10.000 a <1/1000); muy raras (<1/10.000). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastria	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
- b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
- c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
- d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.
- e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes- año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes -año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientesaño). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 02 de 2022 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:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211177614
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211177614

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información desagregada de los pacientes de 12 a 18 años incluidos en los estudios, especialmente los efectos sobre el crecimiento; presentar información actualizada con mayor tiempo de seguimiento. Adicionalmente, debe explicar por que no allegó estudios con comparador activo y justificar la protección de datos de prueba con base en el Decreto 2085 de 2002 dada su similaridad estructural y farmacodinámica con inhibidores de Janus quinasa.

3.1.1.5. CIBINQO® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210286
Radicado : 20211177171
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Acta No. 02 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 103/mm^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 103/mm^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 103/mm^3$, RAL $<0,5 \times 103/mm^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 103/mm^3$ o con un valor de hemoglobina <8 g/dL. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de

CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria
CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en ≥2% de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes (≥1/10); comunes (de ≥1/100 a <1/10); poco comunes (de ≥1/1000 a <1/100); raras (de ≥1/10.000 a <1/1000); muy raras (<1/10.000). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

- a.

Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
- b.

Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
- c.

Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
- d.

Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.
- e.

Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%). El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes- año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes -año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientesaño). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 02 de 2022 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:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211177171
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211177171

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información desagregada de los pacientes de 12 a 18 años incluidos en los estudios, especialmente los efectos sobre el crecimiento; presentar información actualizada con mayor tiempo de seguimiento. Adicionalmente, debe explicar por que no allegó estudios con comparador activo y justificar la protección de datos de prueba con base en el Decreto 2085 de 2002 dada su similitud estructural y farmacodinámica con inhibidores de Janus quinasa.

3.1.1.6. CIBINQO® 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210312
Radicado : 20211177578
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Acta No. 02 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 103/mm^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 103/mm^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 103/mm^3$, RAL $<0,5 \times 103/mm^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 103/mm^3$ o con un valor de hemoglobina <8 g/dL. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de

CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria
CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en ≥2% de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinfosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes (≥1/10); comunes (de ≥1/100 a <1/10); poco comunes (de ≥1/1000 a <1/100); raras (de ≥1/10.000 a <1/1000); muy raras (<1/10.000). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

a.

Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.

b.

Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.

c.

Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.

d.

Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.

e.

Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%).

El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes- año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes -año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientesaño). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con



CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección. Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

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:

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211177578
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211177578

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información desagregada de los pacientes de 12 a 18 años incluidos en los estudios, especialmente los efectos sobre el crecimiento; presentar información actualizada con mayor tiempo de seguimiento. Adicionalmente, debe explicar por que no allegó estudios con comparador activo y justificar la protección de datos de prueba con base en el Decreto 2085 de 2002 dada su similitud estructural y farmacodinámica con inhibidores de Janus quinasa.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. BESPONSA

Expediente : 20187789
Radicado : 20201155126 / 20211155646
Fecha : 06/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial (20ml) contiene 1 mg de Inotuzumab ozogamicina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

BESPONSA está indicado en monoterapia para el tratamiento en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recidivante o refractaria deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina- quinasa (ITQ).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) grave, de forma previa o en la actualidad.
- Pacientes con enfermedad hepática grave en curso (por ejemplo, cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

Se ha notificado hepatotoxicidad, incluido EVO/SOS hepático grave, potencialmente mortal y en algunos casos mortal, en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibían BESPONSA (ver sección 4.8). BESPONSA aumentó de forma significativa el riesgo de EVO/SOS por encima de los tratamientos de quimioterapia estándar en esta población de pacientes. Este riesgo fue más notable en los pacientes que se sometieron a un TCMH posterior.

En los siguientes subgrupos, la frecuencia de EVO/SOS notificada tras un TCMH fue $\geq 50\%$:

- pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes;
- pacientes con ≥ 65 años; y
- pacientes con una bilirrubina sérica $\geq$ LSN antes del TCMH.

Se debe evitar el uso de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar BESPONSA a pacientes en los que el uso futuro de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes sea probablemente inevitable.

En aquellos pacientes en los que la bilirrubina sérica sea $\geq$ LSN antes de un TCMH, únicamente se debe realizar el TCMH después del tratamiento con BESPONSA tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo. Si estos pacientes se someten a un TCMH, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de EVO/SOS.

Otros factores del paciente que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH incluyen un TCMH previo, edad ≥ 55 años, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, tratamientos de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.

Se requiere una cuidadosa evaluación antes de administrar BESPONSA a pacientes que se hayan sometido a un TCMH previo. No hubo pacientes con LLA recidivante o refractaria tratados con BESPONSA en ensayos clínicos que se hubieran sometido a un TCMH en los 4 meses anteriores.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática deben ser cuidadosamente evaluados (por ejemplo, ecografía, pruebas de hepatitis viral) antes del tratamiento con BESPONSA para excluir una enfermedad hepática grave en curso.

Debido al riesgo de EVO/SOS, para los pacientes que se someten a un TCMH, la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos; se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una RC o una RCi y negatividad de EMR después de 2 ciclos.

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, especialmente tras un TCMH. Los signos pueden incluir aumentos de bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Si se controla solo la bilirrubina total, puede que no se identifiquen todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben monitorizar las pruebas hepáticas, que incluyan ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de BESPONSA. En los pacientes que presenten pruebas hepáticas

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anormales, se deben controlar con más frecuencia las pruebas hepáticas y los signos y síntomas clínicos de la hepatotoxicidad. En los pacientes que vayan a someterse a un TCMH, se deben controlar de forma cuidadosa las pruebas hepáticas durante el primer mes después del TCMH, y con menos frecuencia después, de acuerdo con la práctica clínica habitual. El aumento en los valores de las pruebas hepáticas puede conducir a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la interrupción permanente de BESPONSA.

Se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente si se produce EVO/SOS. Si se produce EVO/SOS grave, se debe tratar al paciente según la práctica clínica habitual.

Mielosupresión/citopenias

Se han notificado casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se han notificado complicaciones relacionadas con la neutropenia y trombocitopenia (que incluyen infecciones y sangrados/acontecimientos hemorrágicos, respectivamente) en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se deben realizar hemogramas completos antes de cada dosis de BESPONSA, y se deben vigilar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento y después del TCMH, y de sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión durante el tratamiento. Según proceda, se deben administrar antiinfecciosos de forma profiláctica y se deben realizar pruebas de control durante y después del tratamiento.

El tratamiento de una infección grave, sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia grave o la trombocitopenia, puede requerir la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico antes de la administración.

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora después del final de la perfusión para detectar el posible inicio de reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo síntomas como hipotensión, sofocos o problemas respiratorios. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión, la perfusión se debe interrumpir y se debe establecer un tratamiento médico apropiado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, se debe considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, el tratamiento debe ser interrumpido de forma permanente.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha notificado SLT, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

En los pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación antes de la administración.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas del SLT y tratarlos según la práctica clínica habitual.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

BESPONSA se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y en pacientes con trastornos electrolíticos. Se deben realizar un ECG y una medición de electrolitos antes del inicio del tratamiento y controles periódicos durante el tratamiento.

Amilasa y lipasa elevadas

Se han notificado amilasa y lipasa elevadas en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se debe vigilar elevaciones de amilasa y lipasa. Se debe evaluar la posible enfermedad hepatobiliar y tratar según la práctica clínica habitual.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o tras el tratamiento con BESPONSA. La vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada en al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con BESPONSA, durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B después del último ciclo de tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia (51%), neutropenia (49%), infección (48%), anemia (36%), leucopenia (35%), fatiga (35%), hemorragia (33%), pirexia (32%), náuseas (31%), cefalea (28%), neutropenia febril (26%), transaminasas elevadas (26%), dolor abdominal (23%), gamma-glutamyltransferasa elevada (21%) e hiperbilirrubinemia (21%). En los pacientes que recibieron BESPONSA, las reacciones adversas graves más comunes ($\geq 2\%$) fueron infección (23%), neutropenia febril (11%), hemorragia (5%), dolor abdominal (3%), pirexia (3%), EVO/SOS (2%) y fatiga (2%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA.

Las reacciones adversas se presentan mediante el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (48%) ^a (incluye sepsis y bacteriemia [17%], infección fúngica [9%], infección del tracto respiratorio inferior [12%], infección del tracto respiratorio superior [12%], infección bacteriana [1%], infección vírica [7%], infección gastrointestinal [4%], infección cutánea [4%])	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril (26%) Neutropenia (49%) Trombocitopenia (51%) Leucopenia (35%) Linfopenia (18%) Anemia (36%)	Pancitopenia ^b (2%)
Trastornos del sistema		Hipersensibilidad (1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido (12%)	Síndrome de lisis tumoral (2%) Hiperuricemia (4%)
Trastornos del sistema	Cefalea (28%)	
Trastornos vasculares	Hemorragia ^c (33%) (incluye hemorragia en el sistema nervioso central [1%], hemorragia gastrointestinal alta [6%], hemorragia gastrointestinal baja [4%], epistaxis [15%])	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal (23%) Vómitos (15%) Diarrea (17%) Náuseas (31%) Estomatitis (13%) Estreñimiento (17%)	Ascitis (4%) Distensión abdominal (6%)

Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia (21%) Transaminasas elevadas (26%) GGT elevada (21%)	Enfermedad venooclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal) (3% [pre-TCMH] ^d)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia (32%) Fatiga (35%) Escalofríos (11%)	
Exploraciones complementarias	Fosfatasa alcalina elevada (13%)	Intervalo QT del ECG prolongado (1%) Amilasa elevada (5%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Reacción relacionada con la perfusión (10%)	

Las reacciones adversas incluyeron acontecimientos por cualquier causa surgidos durante el tratamiento que comenzaron durante o tras el día 1 del ciclo 1 en los 42 días posteriores a la última dosis de BESPONSA, pero antes del inicio de un nuevo tratamiento frente al cáncer (incluido el TCMH).

Los términos recomendados fueron extraídos del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), versión 19.1.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; ECG = electrocardiograma; GGT = gamma-glutamilttransferasa; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas.

^a La infección también incluye otros tipos de infección (11%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de infección.

^b La pancitopenia incluye los siguientes términos recomendados: insuficiencia de médula ósea, aplasia febril de la médula ósea y pancitopenia.

^c La hemorragia, también incluye otros tipos de hemorragia (17%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de hemorragia.

^d EVO/SOS incluye a 1 paciente adicional con enfermedad venooclusiva hepática que se produjo el día 56 sin la intervención de un TCMH. También se ha notificado EVO/SOS en 18 pacientes después de un TCMH posterior.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se notificó EVO/SOS en 23 (14%) pacientes, incluyendo 5 (3%) pacientes durante el mismo o en el seguimiento sin la intervención de un TCMH. Entre los 79 pacientes que se sometieron a un TCMH posterior (8 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con BESPONSA antes de someterse al TCMH), se notificó EVO/SOS en 18 (23%) pacientes. Cinco de los 18 acontecimientos de EVO/SOS que se produjeron tras el TCMH fueron mortales.

Se ha notificado EVO/SOS hasta 56 días después de la última dosis de inotuzumab ozogamicina sin la intervención de un TCMH. La mediana de tiempo desde el TCMH hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días). De los 5 pacientes que experimentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin la intervención de un TCMH, 2 de ellos se habían sometido a un TCMH antes del tratamiento con BESPONSA.

Entre los pacientes que se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA, se notificó EVO/SOS en 5/11 (46%) pacientes que se sometieron a un TCMH antes y después del tratamiento con BESPONSA y en 13/68 (19%) pacientes que solo se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA.

En relación a otros factores de riesgo, se notificó EVO/SOS en 6/11 (55%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes y 9/53 (17%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 1 agente alquilante, 7/17 (41%) pacientes con ≥55 años de edad y 11/62 (18%) pacientes con



<55 años de edad, y 7/12 (58%) pacientes con una bilirrubina sérica $\geq$ LSN antes del TCMH y en 11/67 (16%) pacientes con una bilirrubina sérica <LSN antes del TCMH.

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó hiperbilirrubinemia y una elevación de las transaminasas en 35 (21%) y 43 (26%) pacientes, respectivamente. Se notificó hiperbilirrubinemia de grado ≥ 3 y una elevación de las transaminasas en 9 (6%) y 11 (7%) pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hiperbilirrubinemia y la elevación de las transaminasas fue de 73 días y 29 días, respectivamente.

Mielosupresión/citopenias

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó trombocitopenia y neutropenia en 83 (51%) y 81 (49%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 3 en 23 (14%) y 33 (20%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 4 en 46 (28%) y 45 (27%) pacientes, respectivamente. Se notificó neutropenia febril, que puede ser potencialmente mortal, en 43 (26%) pacientes.

Infecciones

En el estudio pivotal (N = 164), se han notificado infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales eran potencialmente mortales o mortales en 79 (48%) pacientes. Las frecuencias de las infecciones específicas fueron: sepsis y bacteriemia (17%), infección del tracto respiratorio inferior (12%), infección del tracto respiratorio superior (12%), infección fúngica (9%), infección vírica (7%), infección gastrointestinal (4%), infección cutánea (4%) e infección bacteriana (1%). Se han notificado infecciones mortales, incluida neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, shock séptico y sepsis por pseudomonas en 8 (5%) pacientes.

Sangrado/hemorragia

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorrágicos, en su mayoría de gravedad leve, en 54 (33%) pacientes. Las frecuencias de los acontecimientos específicos de sangrado/hemorrágicos fueron: epistaxis (15%), hemorragia gastrointestinal alta (6%), hemorragia gastrointestinal baja (4%) y hemorragia en el sistema nervioso central (1%). Se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorrágicos de grado 3/4 en 8/164 (5%) pacientes. Se notificó un acontecimiento de sangrado/hemorrágico de grado 5 (hemorragia intraabdominal).

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en 17 (10%) pacientes. Todos los acontecimientos fueron de una gravedad de grado ≤ 2 . Las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron generalmente en el ciclo 1 y poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina, y remitieron de manera espontánea o con tratamiento médico.

Síndrome de lisis tumoral

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó síndrome de lisis tumoral, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en 4/164 (2%) pacientes. Se notificó síndrome de lisis tumoral de grado 3/4 en 3 (2%) pacientes. El síndrome de lisis tumoral se produjo poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina y remitió con tratamiento médico.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prolongación del intervalo QT

En el estudio pivotal (N = 164), se detectaron incrementos máximos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Fridericia (QTcF) ≥ 30 mseg y ≥ 60 mseg respecto a los valores iniciales en 30/162 (19%) y 4/162 (3%) pacientes, respectivamente. Se observó un incremento en el intervalo QTcF >450 mseg en 26/162 (16%) pacientes. Ningún paciente tuvo un incremento en el intervalo QTcF >500 mseg. Se notificó prolongación del intervalo QT de grado 2 en 2/164 (1%) pacientes. No se notificaron prolongaciones del intervalo QT de grado ≥ 3 o acontecimientos de Torsades de Pointes.

Amilasa y lipasa elevadas

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron amilasa y lipasa elevadas en 8 (5%) y 15 (9%) pacientes, respectivamente. Se notificaron amilasa y lipasa elevadas de grado ≥ 3 en 3 (2%) y 7 (4%) pacientes, respectivamente.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos de BESPONSA en pacientes con LLA recidivante o refractaria, 7/236 (3%) pacientes dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina. Ningún paciente dio positivo para anticuerpos neutralizantes frente a inotuzumab ozogamicina. En los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina, no se detectó ningún efecto sobre el aclaramiento de BESPONSA según el análisis de farmacocinética poblacional. El número de pacientes fue demasiado pequeño para evaluar el impacto de los anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina sobre la eficacia y la seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Según los datos obtenidos in vitro, es poco probable que la administración concomitante de inotuzumab ozogamicina con inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP) o de enzimas metabolizadoras de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) altere la exposición a N-acetil- gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Además, es poco probable que inotuzumab ozogamicina y N- acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida alteren la exposición de los sustratos de las enzimas CYP, y también que N-acetil-gammacalicheamicina dimetilhidrazida altere la exposición de los sustratos de las enzimas UGT o los principales transportadores de fármacos.

Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. Por lo tanto, se debe considerar de manera cuidadosa el uso concomitante de inotuzumab ozogamicina con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o que producen Torsades de Pointes. Se debe controlar el intervalo QT en caso de usar combinaciones de dichos medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación / grupo etario:

BESPONSA se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer y en un entorno donde se disponga de un equipo completo de reanimación de forma inmediata. Cuando se considere el uso de BESPONSA como

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento para la LLA de linfocitos B recidivante o refractaria, antes de iniciar el tratamiento se requiere una positividad inicial para CD22 >0% determinada mediante un ensayo validado y sensible.

Para pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos $\leq 10.000/\text{mm}^3$ antes de la primera dosis.

Antes de la administración, se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico.

Antes de la administración, en pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación.

Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora tras finalizar la misma, por si hubiera síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión.

Posología

BESPONSA se debe administrar en ciclos de 3 a 4 semanas.

Para pacientes que se vayan a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) después de 2 ciclos. En pacientes que no vayan a someterse a un TCMH, se pueden administrar hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben suspender el tratamiento.

La Tabla 1 muestra las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de BESPONSA para todos los pacientes es de $1,8 \text{ mg/m}^2$ por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 ($0,8 \text{ mg/m}^2$), 8 ($0,5 \text{ mg/m}^2$) y 15 ($0,5 \text{ mg/m}^2$). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero se puede extender a 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de BESPONSA es de $1,5 \text{ mg/m}^2$ por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 ($0,5 \text{ mg/m}^2$), 8 ($0,5 \text{ mg/m}^2$) y 15 ($0,5 \text{ mg/m}^2$) para los pacientes que alcancen una RC/RCi, o de $1,8 \text{ mg/m}^2$ por ciclo administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 ($0,8 \text{ mg/m}^2$), 8 ($0,5 \text{ mg/m}^2$) y 15 ($0,5 \text{ mg/m}^2$) para los pacientes que no alcancen una RC/RCi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Tabla 1. Pauta posológica para el ciclo 1 y los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
Pauta posológica para el ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días ^b		
Pauta posológica para los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al			
Pacientes que han alcanzado una RC ^c o RCi ^d :			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		
Pacientes que no han alcanzado una RC ^c o RCi ^d :			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

- a +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis).
- b En pacientes que alcancen una RC/RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad, la duración del ciclo se puede extender a 28 días (es decir, intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21).
- c RC se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación completa de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1 \times 10^9/l$) y remisión de cualquier enfermedad extramedular.
- d RCi se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación parcial de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ y/o RAN $< 1 \times 10^9/l$) y la remisión de cualquier enfermedad extramedular.
- e Intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21.

Modificaciones de dosis

Puede ser necesario modificar la dosis de BESPONSA en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones y/o reducción de dosis, o la interrupción permanente de BESPONSA. Si se reduce la dosis debido a una toxicidad relacionada con BESPONSA, ésta no se debe volver a aumentar.

La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran las pautas de modificación de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. No es necesario interrumpir la administración de BESPONSA dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de dosis para toxicidades hematológicas al inicio del ciclo de tratamiento (día 1)

Toxicidad hematológica	Toxicidad y modificación(es) de dosis
Niveles previos al tratamiento con BESPONSA:	
RAN $\geq 1 \times 10^9/l$	Si el RAN disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN a $\geq 1 \times 10^9/l$.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
RAN $< 1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l^a$	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que se produzca al menos uno de los siguientes casos: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan hasta al menos los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El RAN se recupera a $\geq 1 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l^a$, o - Enfermedad estable o mejorada (según la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que la disminución del RAN y el recuento disminuido de plaquetas se deben a la enfermedad subyacente (no se considera la toxicidad relacionada con BESPONSA).

Abreviatura: RAN = recuento absoluto de neutrófilos.
a El recuento de plaquetas utilizado para la pauta posológica debe ser independiente de las transfusiones de sangre.

Tabla 3. Modificaciones de dosis para toxicidades no hematológicas en cualquier momento durante el tratamiento

Toxicidad no hematológica	Modificación(es) de la dosis
EVO/SOS u otra toxicidad hepática grave	Interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ y AST/ALT $> 2,5 \times \text{LSN}$	Interrumpir la administración hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Interrumpir el tratamiento de forma permanente si la bilirrubina total no se recupera a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o el AST/ALT no se recupera a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (ver sección 4.4).
Reacción relacionada con la perfusión	Interrumpir la perfusión y establecer un tratamiento médico adecuado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con BESPONSA)	Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado 1 o hasta los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; EVO/SOS = enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal.

a Grado de gravedad de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 3.0.

La Tabla 4 muestra las pautas de modificación posológica dependiendo de la duración de las interrupciones de la administración debido por toxicidad.

Tabla 4. Modificaciones de dosis dependiendo de la duración de la interrupción de la administración por toxicidad

Duración de la interrupción de la administración por	Modificación(es) de la dosis
<7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥7 días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo.
≥14 días	Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuir la dosis total en un 25% en el ciclo siguiente. Si se requieren más modificaciones de dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo para los siguientes ciclos. Si no se tolera una disminución del 25% en la dosis total seguida de una disminución a 2 dosis por ciclo, interrumpir el tratamiento de forma permanente.
>28 días	Considerar la suspensión permanente de BESPONSA.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la edad.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática definida por unos valores de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ límite superior de normalidad (LSN) y de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN. Hay datos limitados de seguridad en pacientes con valores de bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y de AST/ALT $> 2,5 \times$ LSN antes de la administración. Interrumpir la administración hasta la recuperación de los valores de bilirrubina total a $\leq 1,5 \times$ LSN y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times$ LSN antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Suspender el tratamiento de forma permanente si los valores de bilirrubina total o de AST/ALT no se recuperan a $\leq 1,5 \times$ LSN y a $\leq 2,5 \times$ LSN, respectivamente.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina $[Cl_{cr}]$ 60-89 ml/min, 30-59 ml/min o 15-29 ml/min, respectivamente). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BESPONSA en pacientes con enfermedad renal terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BESPONSA en niños de 0 a < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



BESPONSA se administra por vía intravenosa. La perfusión se debe administrar durante 1 hora. No se debe administrar BESPONSA en inyección intravenosa rápida o en bolo.

BESPONSA se debe reconstituir y diluir antes de su administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008021 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.2.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002
- Inserto LL-PLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 allegado mediante radicado No. 20201155126
- Información para prescribir LLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 allegada mediante radicado No. 20201155126

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.1.2.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, como lo solicita el interesado.

Composición:

Cada vial (20ml) contiene 1 mg de Inotuzumab ozogamicina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

BESPONSA está indicado en monoterapia para el tratamiento en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recidivante o refractaria deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina- quinasa (ITQ).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) grave, de forma previa o en la actualidad.
- Pacientes con enfermedad hepática grave en curso (por ejemplo, cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

Se ha notificado hepatotoxicidad, incluido EVO/SOS hepático grave, potencialmente mortal y en algunos casos mortal, en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibían BESPONSA (ver sección 4.8). BESPONSA aumentó de forma significativa el riesgo de EVO/SOS por encima de los tratamientos de quimioterapia estándar en esta población de pacientes. Este riesgo fue más notable en los pacientes que se sometieron a un TCMH posterior.

En los siguientes subgrupos, la frecuencia de EVO/SOS notificada tras un TCMH fue $\geq 50\%$:

- pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes;
- pacientes con ≥ 65 años; y
- pacientes con una bilirrubina sérica $\geq$ LSN antes del TCMH.

Se debe evitar el uso de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar BESPONSA a pacientes en los que el uso futuro de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes sea probablemente inevitable.

En aquellos pacientes en los que la bilirrubina sérica sea $\geq$ LSN antes de un TCMH, únicamente se debe realizar el TCMH después del tratamiento con BESPONSA tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo. Si estos pacientes se someten a un TCMH, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de EVO/SOS.

Otros factores del paciente que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH incluyen un TCMH previo, edad ≥ 55 años, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, tratamientos de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.

Se requiere una cuidadosa evaluación antes de administrar BESPONSA a pacientes que se hayan sometido a un TCMH previo. No hubo pacientes con LLA recidivante o refractaria tratados con BESPONSA en ensayos clínicos que se hubieran sometido a un TCMH en los 4 meses anteriores.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática deben ser cuidadosamente evaluados (por ejemplo, ecografía, pruebas de hepatitis viral) antes del tratamiento con BESPONSA para excluir una enfermedad hepática grave en curso.

Debido al riesgo de EVO/SOS, para los pacientes que se someten a un TCMH, la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos; se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una RC o una RCi y negatividad de EMR después de 2 ciclos.

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, especialmente tras un TCMH. Los signos pueden incluir aumentos de bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Si se controla solo la bilirrubina total, puede que no se identifiquen todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben monitorizar las pruebas hepáticas, que incluyan ALT, AST, bilirrubina total y

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de BESPONSA. En los pacientes que presenten pruebas hepáticas anormales, se deben controlar con más frecuencia las pruebas hepáticas y los signos y síntomas clínicos de la hepatotoxicidad. En los pacientes que vayan a someterse a un TCMH, se deben controlar de forma cuidadosa las pruebas hepáticas durante el primer mes después del TCMH, y con menos frecuencia después, de acuerdo con la práctica clínica habitual. El aumento en los valores de las pruebas hepáticas puede conducir a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la interrupción permanente de BESPONSA.

Se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente si se produce EVO/SOS. Si se produce EVO/SOS grave, se debe tratar al paciente según la práctica clínica habitual.

Mielosupresión/citopenias

Se han notificado casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se han notificado complicaciones relacionadas con la neutropenia y trombocitopenia (que incluyen infecciones y sangrados/acontecimientos hemorrágicos, respectivamente) en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se deben realizar hemogramas completos antes de cada dosis de BESPONSA, y se deben vigilar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento y después del TCMH, y de sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión durante el tratamiento. Según proceda, se deben administrar antiinfecciosos de forma profiláctica y se deben realizar pruebas de control durante y después del tratamiento.

El tratamiento de una infección grave, sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia grave o la trombocitopenia, puede requerir la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico antes de la administración.

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora después del final de la perfusión para detectar el posible inicio de reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo síntomas como hipotensión, sofocos o problemas respiratorios. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión, la perfusión se debe interrumpir y se debe establecer un tratamiento médico apropiado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, se debe considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, el tratamiento debe ser interrumpido de forma permanente.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se ha notificado SLT, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.
En los pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación antes de la administración.

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas del SLT y tratarlos según la práctica clínica habitual.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

BESPONSA se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y en pacientes con trastornos electrolíticos. Se deben realizar un ECG y una medición de electrolitos antes del inicio del tratamiento y controles periódicos durante el tratamiento.

Amilasa y lipasa elevadas

Se han notificado amilasa y lipasa elevadas en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se debe vigilar elevaciones de amilasa y lipasa. Se debe evaluar la posible enfermedad hepato biliar y tratar según la práctica clínica habitual.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o tras el tratamiento con BESPONSA. La vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada en al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con BESPONSA, durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B después del último ciclo de tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) fueron trombocitopenia (51%), neutropenia (49%), infección (48%), anemia (36%), leucopenia (35%), fatiga (35%), hemorragia (33%), pirexia (32%), náuseas (31%), cefalea (28%), neutropenia febril (26%), transaminasas elevadas (26%), dolor abdominal (23%), gamma-glutamilttransferasa elevada (21%) e hiperbilirrubinemia (21%).
En los pacientes que recibieron BESPONSA, las reacciones adversas graves más comunes (≥2%) fueron infección (23%), neutropenia febril (11%), hemorragia (5%), dolor abdominal (3%), pirexia (3%), EVO/SOS (2%) y fatiga (2%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA.

Las reacciones adversas se presentan mediante el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y por categorías de frecuencia, definidas

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (48%) ^a (incluye sepsis y bacteriemia [17%], infección fúngica [9%], infección del tracto respiratorio inferior [12%], infección del tracto respiratorio superior [12%], infección bacteriana [1%], infección vírica [7%], infección gastrointestinal [4%], infección cutánea [4%])	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril (26%) Neutropenia (49%) Trombocitopenia (51%) Leucopenia (35%) Linfopenia (18%) Anemia (36%)	Pancitopenia ^b (2%)
Trastornos del sistema		Hipersensibilidad (1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido (12%)	Síndrome de lisis tumoral (2%) Hiperuricemia (4%)
Trastornos del sistema	Cefalea (28%)	
Trastornos vasculares	Hemorragia ^c (33%) (incluye hemorragia en el sistema nervioso central [1%], hemorragia gastrointestinal alta [6%], hemorragia gastrointestinal baja [4%], epistaxis [15%])	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal (23%) Vómitos (15%) Diarrea (17%) Náuseas (31%) Estomatitis (13%) Estreñimiento (17%)	Ascitis (4%) Distensión abdominal (6%)

Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirubinemia (21%) Transaminasas elevadas (26%) GGT elevada (21%)	Enfermedad venooclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal) (3% [pre-TCMH] ^d)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia (32%) Fatiga (35%) Escalofríos (11%)	
Exploraciones complementarias	Fosfatasa alcalina elevada (13%)	Intervalo QT del ECG prolongado (1%) Amilasa elevada (5%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Reacción relacionada con la perfusión (10%)	

Las reacciones adversas incluyeron acontecimientos por cualquier causa surgidos durante el tratamiento que comenzaron durante o tras el día 1 del ciclo 1 en los 42 días posteriores a la última dosis de BESPONSA, pero antes del inicio de un nuevo tratamiento frente al cáncer (incluido el TCMH).

Los términos recomendados fueron extraídos del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), versión 19.1.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; ECG = electrocardiograma; GGT = gamma-glutamilttransferasa; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas.

^a La infección también incluye otros tipos de infección (11%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de infección.

^b La pancitopenia incluye los siguientes términos recomendados: insuficiencia de médula ósea, aplasia febril de la médula ósea y pancitopenia.

^c La hemorragia, también incluye otros tipos de hemorragia (17%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de hemorragia.

^d EVO/SOS incluye a 1 paciente adicional con enfermedad venooclusiva hepática que se produjo el día 56 sin la intervención de un TCMH. También se ha notificado EVO/SOS en 18 pacientes después de un TCMH posterior.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se notificó EVO/SOS en 23 (14%) pacientes, incluyendo 5 (3%) pacientes durante el mismo o en el seguimiento sin la intervención de un TCMH. Entre los 79 pacientes que se sometieron a un TCMH posterior (8 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con BESPONSA antes de someterse al TCMH), se notificó EVO/SOS en 18 (23%) pacientes. Cinco de los 18 acontecimientos de EVO/SOS que se produjeron tras el TCMH fueron mortales.

Se ha notificado EVO/SOS hasta 56 días después de la última dosis de inotuzumab ozogamicina sin la intervención de un TCMH. La mediana de tiempo desde el TCMH hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días). De los 5 pacientes que experimentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin la intervención de un TCMH, 2 de ellos se habían sometido a un TCMH antes del tratamiento con BESPONSA.

Entre los pacientes que se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA, se notificó EVO/SOS en 5/11 (46%) pacientes que se sometieron a un TCMH antes y después del tratamiento con BESPONSA y en 13/68 (19%) pacientes que solo se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA.

En relación a otros factores de riesgo, se notificó EVO/SOS en 6/11 (55%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes y 9/53

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(17%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 1 agente alquilante, 7/17 (41%) pacientes con ≥ 55 años de edad y 11/62 (18%) pacientes con < 55 años de edad, y 7/12 (58%) pacientes con una bilirrubina sérica $\geq$ LSN antes del TCMH y en 11/67 (16%) pacientes con una bilirrubina sérica $<$ LSN antes del TCMH.

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó hiperbilirrubinemia y una elevación de las transaminasas en 35 (21%) y 43 (26%) pacientes, respectivamente. Se notificó hiperbilirrubinemia de grado ≥ 3 y una elevación de las transaminasas en 9 (6%) y 11 (7%) pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hiperbilirrubinemia y la elevación de las transaminasas fue de 73 días y 29 días, respectivamente.

Mielosupresión/citopenias

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó trombocitopenia y neutropenia en 83 (51%) y 81 (49%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 3 en 23 (14%) y 33 (20%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 4 en 46 (28%) y 45 (27%) pacientes, respectivamente. Se notificó neutropenia febril, que puede ser potencialmente mortal, en 43 (26%) pacientes.

Infecciones

En el estudio pivotal (N = 164), se han notificado infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales eran potencialmente mortales o mortales en 79 (48%) pacientes. Las frecuencias de las infecciones específicas fueron: sepsis y bacteriemia (17%), infección del tracto respiratorio inferior (12%), infección del tracto respiratorio superior (12%), infección fúngica (9%), infección vírica (7%), infección gastrointestinal (4%), infección cutánea (4%) e infección bacteriana (1%). Se han notificado infecciones mortales, incluida neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, shock séptico y sepsis por pseudomonas en 8 (5%) pacientes.

Sangrado/hemorragia

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorragias, en su mayoría de gravedad leve, en 54 (33%) pacientes. Las frecuencias de los acontecimientos específicos de sangrado/hemorragias fueron: epistaxis (15%), hemorragia gastrointestinal alta (6%), hemorragia gastrointestinal baja (4%) y hemorragia en el sistema nervioso central (1%). Se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorragias de grado 3/4 en 8/164 (5%) pacientes. Se notificó un acontecimiento de sangrado/hemorragia de grado 5 (hemorragia intraabdominal).

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en 17 (10%) pacientes. Todos los acontecimientos fueron de una gravedad de grado ≤ 2 . Las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron generalmente en el ciclo 1 y poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina, y remitieron de manera espontánea o con tratamiento médico.

Síndrome de lisis tumoral

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio pivotal (N = 164), se notificó síndrome de lisis tumoral, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en 4/164 (2%) pacientes. Se notificó síndrome de lisis tumoral de grado 3/4 en 3 (2%) pacientes. El síndrome de lisis tumoral se produjo poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina y remitió con tratamiento médico.

Prolongación del intervalo QT

En el estudio pivotal (N = 164), se detectaron incrementos máximos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Fridericia (QTcF) ≥ 30 msec y ≥ 60 msec respecto a los valores iniciales en 30/162 (19%) y 4/162 (3%) pacientes, respectivamente. Se observó un incremento en el intervalo QTcF >450 msec en 26/162 (16%) pacientes. Ningún paciente tuvo un incremento en el intervalo QTcF >500 msec. Se notificó prolongación del intervalo QT de grado 2 en 2/164 (1%) pacientes. No se notificaron prolongaciones del intervalo QT de grado ≥ 3 o acontecimientos de Torsades de Pointes.

Amilasa y lipasa elevadas

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron amilasa y lipasa elevadas en 8 (5%) y 15 (9%) pacientes, respectivamente. Se notificaron amilasa y lipasa elevadas de grado ≥ 3 en 3 (2%) y 7 (4%) pacientes, respectivamente.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos de BESPONSA en pacientes con LLA recidivante o refractaria, 7/236 (3%) pacientes dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina. Ningún paciente dio positivo para anticuerpos neutralizantes frente a inotuzumab ozogamicina. En los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina, no se detectó ningún efecto sobre el aclaramiento de BESPONSA según el análisis de farmacocinética poblacional. El número de pacientes fue demasiado pequeño para evaluar el impacto de los anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina sobre la eficacia y la seguridad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Según los datos obtenidos in vitro, es poco probable que la administración concomitante de inotuzumab ozogamicina con inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP) o de enzimas metabolizadoras de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) altere la exposición a N-acetil- gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Además, es poco probable que inotuzumab ozogamicina y N- acetil- gamma-calicheamicina dimetilhidrazida alteren la exposición de los sustratos de las enzimas CYP, y también que N-acetil-gammacalicheamicina dimetilhidrazida altere la exposición de los sustratos de las enzimas UGT o los principales transportadores de fármacos.

Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. Por lo tanto, se debe considerar de manera cuidadosa el uso concomitante de inotuzumab ozogamicina con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o que producen Torsades de Pointes. Se debe controlar el intervalo QT en caso de usar combinaciones de dichos medicamentos.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación / grupo etario:

BESPONSA se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer y en un entorno donde se disponga de un equipo completo de reanimación de forma inmediata. Cuando se considere el uso de BESPONSA como tratamiento para la LLA de linfocitos B recidivante o refractaria, antes de iniciar el tratamiento se requiere una positividad inicial para CD22 >0% determinada mediante un ensayo validado y sensible.

Para pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiaurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos $\leq 10.000/\text{mm}^3$ antes de la primera dosis.

Antes de la administración, se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico.

Antes de la administración, en pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación.

Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora tras finalizar la misma, por si hubiera síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión.

Posología

BESPONSA se debe administrar en ciclos de 3 a 4 semanas.

Para pacientes que se vayan a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) después de 2 ciclos. En pacientes que no vayan a someterse a un TCMH, se pueden administrar hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben suspender el tratamiento.

La Tabla 1 muestra las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de BESPONSA para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero se puede extender a 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de BESPONSA es de 1,5 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que alcancen una RC/RCi, o de 1,8 mg/m² por ciclo administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que no alcancen una RC/RCi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1. Pauta posológica para el ciclo 1 y los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
Pauta posológica para el ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días ^b		
Pauta posológica para los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al			
Pacientes que han alcanzado una RC ^c o RCi ^d :			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		
Pacientes que no han alcanzado una RC ^c o RCi ^d :			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

- ^a +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis).
- ^b En pacientes que alcancen una RC/RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad, la duración del ciclo se puede extender a 28 días (es decir, intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21).
- ^c RC se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación completa de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas ≥100×10⁹/l y RAN ≥1×10⁹/l) y remisión de cualquier enfermedad extramedular.
- ^d RCi se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación parcial de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas <100×10⁹/l y/o RAN <1×10⁹/l) y la remisión de cualquier enfermedad extramedular.
- ^e Intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21.

Modificaciones de dosis

Puede ser necesario modificar la dosis de BESPONSA en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones y/o reducción de dosis, o la interrupción permanente de BESPONSA. Si se reduce la dosis debido a una toxicidad relacionada con BESPONSA, ésta no se debe volver a aumentar.

La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran las pautas de modificación de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. No es necesario interrumpir la administración de BESPONSA dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de dosis para toxicidades hematológicas al inicio del ciclo de tratamiento (día 1)

Toxicidad hematológica	Toxicidad y modificación(es) de dosis
Niveles previos al tratamiento con BESPOLSA:	
RAN $\geq 1 \times 10^9/l$	Si el RAN disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN a $\geq 1 \times 10^9/l$.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
RAN $< 1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l^a$	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que se produzca al menos uno de los siguientes casos: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan hasta al menos los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El RAN se recupera a $\geq 1 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l^a$, o - Enfermedad estable o mejorada (según la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que la disminución del RAN y el recuento disminuido de plaquetas se deben a la enfermedad subyacente (no se considera la toxicidad relacionada con BESPOLSA).

Abreviatura: RAN = recuento absoluto de neutrófilos.
a El recuento de plaquetas utilizado para la pauta posológica debe ser independiente de las transfusiones de sangre.

Tabla 3. Modificaciones de dosis para toxicidades no hematológicas en cualquier momento durante el tratamiento

Toxicidad no hematológica	Modificación(es) de la dosis
EVO/SOS u otra toxicidad hepática grave	Interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ y AST/ALT $> 2,5 \times \text{LSN}$	Interrumpir la administración hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Interrumpir el tratamiento de forma permanente si la bilirrubina total no se recupera a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o el AST/ALT no se recupera a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (ver sección 4.4).
Reacción relacionada con la perfusión	Interrumpir la perfusión y establecer un tratamiento médico adecuado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con BESPOLSA)	Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado 1 o hasta los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; EVO/SOS = enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal.

a Grado de gravedad de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 3.0.

La Tabla 4 muestra las pautas de modificación posológica dependiendo de la duración de las interrupciones de la administración debido por toxicidad.

Tabla 4. Modificaciones de dosis dependiendo de la duración de la interrupción de la administración por toxicidad

Duración de la interrupción de la administración por	Modificación(es) de la dosis
<7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥7 días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo.
≥14 días	Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuir la dosis total en un 25% en el ciclo siguiente. Si se requieren más modificaciones de dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo para los siguientes ciclos. Si no se tolera una disminución del 25% en la dosis total seguida de una disminución a 2 dosis por ciclo, interrumpir el tratamiento de forma permanente.
>28 días	Considerar la suspensión permanente de BESPONSA.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la edad.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática definida por unos valores de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ límite superior de normalidad (LSN) y de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN. Hay datos limitados de seguridad en pacientes con valores de bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y de AST/ALT $> 2,5 \times$ LSN antes de la administración. Interrumpir la administración hasta la recuperación de los valores de bilirrubina total a $\leq 1,5 \times$ LSN y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times$ LSN antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Suspender el tratamiento de forma permanente si los valores de bilirrubina total o de AST/ALT no se recuperan a $\leq 1,5 \times$ LSN y a $\leq 2,5 \times$ LSN, respectivamente.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina $[Cl_{cr}]$ 60-89 ml/min, 30-59 ml/min o 15-29 ml/min, respectivamente). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BESPONSA en pacientes con enfermedad renal terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BESPONSA en niños de 0 a < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

BESPONSA se administra por vía intravenosa. La perfusión se debe administrar durante 1 hora. No se debe administrar BESPONSA en inyección intravenosa rápida o en bolo.

BESPONSA se debe reconstituir y diluir antes de su administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica:6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto LL-PLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 y la información para prescribir LLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 allegados mediante radicado No. 20201155126.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,5 del producto BESPONSA se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Inotuzumab ozogamicina como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. NUCALA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20188045
Radicado : 20201159067 / 20201202552 / 20211161023
Fecha : 12/08/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Documento)

Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticosteroides inhalados y un controlador adicional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a mepolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

NUCALA no se debe utilizar para tratar asma aguda o exacerbaciones de EPOC.

Podrían ocurrir eventos adversos o exacerbaciones relacionadas con EPOC o relacionadas con asma durante el tratamiento con NUCALA. Los pacientes deben ser instruidos para buscar asesoría médica si el asma o EPOC sigue sin controlarse o empeora después del inicio del tratamiento con NUCALA.

No se recomienda la suspensión abrupta de corticosteroides después del inicio de la terapia con NUCALA. Las reducciones en las dosis de corticosteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y Reacciones relacionadas a la Administración

Han ocurrido reacciones sistémicas agudas y retrasadas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), después de la administración de NUCALA. Estas reacciones generalmente ocurren dentro de horas después de la administración, pero en algunos casos hubo un inicio retardado (es decir, días).

Infecciones parasitarias

Los eosinófilos podrían estar involucrados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes fueron excluidos de la participación en el programa clínico. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes deben tratarse para su infección antes de la terapia con NUCALA. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo el tratamiento con NUCALA y no responden al tratamiento anti-helmíntico, se debe considerar la suspensión temporal de NUCALA.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Asma severa

La seguridad de NUCALA se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica severa que incluyó 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron mepolizumab subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) o placebo durante estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. En la siguiente tabla se presentan reacciones adversas asociadas con NUCALA 100 mg administrado subcutáneamente (n=263). El perfil de seguridad de NUCALA en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (rango 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión de etiqueta abierta fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Treinta y seis niños (edad 6 a 11 años) con asma eosinofílica severa recibieron NUCALA durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos recibieron NUCALA durante 52 semanas adicionales. No se identificaron reacciones adversas adicionales a aquellas reportadas para los estudios de asma severa en adolescentes y adultos.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Faringitis	Común
	Infección en las vías respiratorias inferiores	Común
	Infección de las vías urinarias	Común
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Muy común
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Congestión nasal	Común
Trastornos Gastrointestinales	Dolor en la parte superior del abdomen	Común
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo	Eczema	Común
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor de espalda	Común
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración	Pirexia	Común
	Reacciones en el sitio de inyección*	Común

* Los síntomas más comunes asociados con inyecciones subcutáneas incluyeron: dolor, eritema, inflamación, comezón y sensación de quemazón.

Datos post-comercialización

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Rara

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción formales con NUCALA

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

NUCALA solo debe administrarse como una inyección subcutánea (consultar Uso y Manejo e Instrucciones para Uso).



NUCALA puede ser autoadministrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional médico determina que es apropiado y el paciente o cuidador está capacitado en técnicas de inyección.

Adultos

La dosis recomendada es 100 mg de NUCALA administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Edad avanzada (65 años de edad o mayores)

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores

Disfunción renal

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Disfunción hepática

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008842 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201159067
- Información para prescribir versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201159067
- Instructivo de uso versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201159067

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a mepolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

NUCALA no se debe utilizar para tratar asma aguda o exacerbaciones de EPOC.

Podrían ocurrir eventos adversos o exacerbaciones relacionadas con EPOC o relacionadas con asma durante el tratamiento con NUCALA. Los pacientes deben ser instruidos para buscar asesoría médica si el asma o EPOC sigue sin controlarse o empeora después del inicio del tratamiento con NUCALA.

No se recomienda la suspensión abrupta de corticosteroides después del inicio de la terapia con NUCALA. Las reducciones en las dosis de corticosteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y Reacciones relacionadas a la Administración

Han ocurrido reacciones sistémicas agudas y retrasadas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), después de la administración de NUCALA. Estas reacciones generalmente ocurren dentro de horas después de la administración, pero en algunos casos hubo un inicio retardado (es decir, días).

Infecciones parasitarias

Los eosinófilos podrían estar involucrados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes fueron excluidos de la participación en el programa clínico. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes deben tratarse para su infección antes de la terapia con NUCALA. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo el tratamiento con NUCALA y no responden al tratamiento anti-helmíntico, se debe considerar la suspensión temporal de NUCALA.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Asma severa

La seguridad de NUCALA se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica severa que incluyó 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron mepolizumab subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) o placebo durante estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. En la siguiente tabla se presentan reacciones adversas asociadas con NUCALA 100 mg administrado subcutáneamente (n=263). El perfil de seguridad de NUCALA en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (rango 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión de etiqueta abierta fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Treinta y seis niños (edad 6 a 11 años) con asma eosinofílica severa recibieron NUCALA durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos recibieron NUCALA durante 52 semanas adicionales. No se identificaron reacciones adversas adicionales a aquellas reportadas para los estudios de asma severa en adolescentes y adultos.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Faringitis	Común
	Infección en las vías respiratorias inferiores	Común
	Infección de las vías urinarias	Común
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Muy común
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Congestión nasal	Común
Trastornos Gastrointestinales	Dolor en la parte superior del abdomen	Común
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo	Eczema	Común
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor de espalda	Común
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración	Pirexia	Común
	Reacciones en el sitio de inyección*	Común

* Los síntomas más comunes asociados con inyecciones subcutáneas incluyeron: dolor, eritema, inflamación, comezón y sensación de quemazón.

Datos post-comercialización

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Rara

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción formales con NUCALA

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

NUCALA solo debe administrarse como una inyección subcutánea (consultar Uso y Manejo e Instrucciones para Uso).
NUCALA puede ser autoadministrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional médico determina que es apropiado y el paciente o cuidador está capacitado en técnicas de inyección.

Adultos



La dosis recomendada es 100 mg de NUCALA administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Edad avanzada (65 años de edad o mayores)

No se recomienda ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores

Disfunción renal

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Disfunción hepática

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 16.7.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019, la información para prescribir versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 y instructivo de uso versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegados mediante radicado No. 20201159067

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 9 del PGR de Mepolizumab/Nucala® se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.2. ABRILADA® ADALIMUMAB 50 MG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20210557
Radicado : 20211180352
Fecha : 07/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Artritis reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica:

Indicado en la inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Psoriasis:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Espondilitis anquilosante:

- Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de Espondilitis anquilosante (EA)): Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

Indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa (HS):

Indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis:

Indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil:

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Artritis idiopática juvenil poliarticular:

Indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

- Artritis relacionada con entesitis:

Indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Crohn pediátrico:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

Indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Abrilada® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Abrilada® o a cualquiera de sus excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF.

También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Abrilada® no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Abrilada® antes de comenzar la terapia. Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Abrilada® deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Abrilada® debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Abrilada® en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis:

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Abrilada®, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Abrilada®. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Abrilada®.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Abrilada® en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Abrilada®. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Abrilada® cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Abrilada® deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Abrilada®.

+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas:

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Abrilada®. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales. Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica.

Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF.

Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización.

No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Abrilada® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos:

Los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré.

Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Abrilada® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Abrilada® debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Abrilada® para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias:

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Abrilada®, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab.

La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Abrilada®. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Abrilada®. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Abrilada®.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Abrilada®.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post-comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias:

Las reacciones alérgicas serias asociadas con Abrilada® en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Abrilada®.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Abrilada® e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas:

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Abrilada®. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Abrilada®. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Abrilada®. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Abrilada® en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración concomitante de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES) biológicos o antagonistas del TNF:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión:

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Abrilada®, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas:

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Abrilada®, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Abrilada® en comparación con 82% en el grupo de placebo.

Un total de 37% de los pacientes tratados con Abrilada® y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Abrilada® y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Abrilada® y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Abrilada®.

Los pacientes que se tratan con Abrilada® pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Abrilada®.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. ABRILADA® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). ABRILADA® está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o severa. El tratamiento con ABRILADA® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes:

El tratamiento con Abrilada® puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Abrilada® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Abrilada®, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico:

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Abrilada® fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Abrilada®, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nueva información de embarazo y lactancia:

Embarazo:

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC), el cual no evidenció daño fetal asociado con adalimumab. En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (por sus siglas en inglés, enfermedad de Crohn), fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (odds ratio ajustado 0,84%, intervalo de confianza (CI) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas. No se reportaron mortalidad o neoplasias.

Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre el adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado. Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trabajo de parto y parto:

No se conocen los efectos de Abrilada® en el trabajo de parto o parto.

Madres en periodo de lactancia:

Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0.1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas g ingeridas por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Adalimumab se estudió en 9506 pacientes en ensayos pivotaes abiertos y controlados por hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto plazo y de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y uveítis. Los estudios pivotaes controlados incluyeron a 6089 pacientes que recibieron el adalimumab y 3801 pacientes que recibieron el placebo o un comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte doble ciega y controlada de los estudios pivotaes fue del 5,9% en los pacientes que recibieron el adalimumab y del 5,4% en los pacientes con el tratamiento de control.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son infecciones (como nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

También se han informado reacciones adversas serias con el adalimumab. Los antagonistas del TNF, como el adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su consumo puede afectar la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

También se informaron con la administración de adalimumab infecciones mortales y potencialmente mortales (incluidas septicemia, infecciones oportunistas y TB), reactivación del VHB y varias neoplasias (incluye leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de linfocitos T [HSTCL]). Además, se han informado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias serias. Entre ellas, se incluyen informes poco frecuentes de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos, informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica:

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos observados en pacientes adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la presentación de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, y se muestran por clasificación por órganos y sistemas y frecuencia en la tabla 6, a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las múltiples indicaciones. Aparece un asterisco (*) en la columna de la SOC si hay información adicional en alguna otra parte en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

Tabla 6 Reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias (incluye infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por virus del herpes).
	Frecuente	Infecciones sistémicas (incluye septicemia, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluye gastroenteritis viral), infecciones de la piel y del tejido blando (incluye paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluye herpes simple, herpes orales e infecciones dentales), infecciones del aparato reproductor (incluye infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluye pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco frecuente	Infecciones neurológicas (incluye meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluidas coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por complejo de mycobacterium avium), infecciones bacterianas, Infecciones oculares, diverticulitis ¹
Neoplasia benigna, maligna y sin especificar (incluye quistes y pólipos)*	Frecuente	Cáncer de piel, excluye el melanoma (incluye carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuente	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluye cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia de tiroides), melanoma**
	Raro	Leucemia ¹
	Desconocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ carcinoma de células de Merkel, (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluye neutropenia y agranulocitosis), anemia

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuente	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunitario*	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluye alergia estacional)
	Poco frecuente	Sarcoidosis ¹ , vasculitis
	Raro	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Aumento de los lípidos
	Frecuente	Hipopotasemia, aumento del ácido úrico, nivel anormal de sodio en sangre, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Alteraciones del ánimo (incluye depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Parestesias (incluye hipoestesia), migraña; compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular ¹ , temblores, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, Síndrome de Guillain-Barré) ¹
Trastornos oculares	Frecuente	Deterioro visual, conjuntivitis, blefaritis, inflamación ocular
	Poco frecuente	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Sordera tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuente	Infarto de miocardio ¹ arritmia, Insuficiencia cardiaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubefacción, hematoma

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Poco frecuente	Aneurisma aórtico, oclusión arterial vascular, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuente	Embolia pulmonar ¹ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹
	Raro	Fibrosis pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca
	Poco frecuente	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raro	Perforación intestinal ¹
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas
	Poco frecuente	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, aumento de la bilirrubina
	Raro	Hepatitis reactivación de la hepatitis B ¹ hepatitis autoinmune ¹
	Desconocida	Insuficiencia hepática ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción (incluye erupción exfoliativa)
	Frecuente	Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluye psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹ , urticaria, hematomas (incluye púrpura), dermatitis (incluye eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹ , Prurito
	Poco frecuente	Sudores nocturnos, cicatriz
	Raro	Eritema multiforme ¹ , síndrome de Stevens-Johnson ¹ , angioedema ¹ , vasculitis cutánea, ¹ reacción cutánea liquenoide ¹
	Desconocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluye aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea)

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
	Poco frecuente	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raro	Síndrome similar al lupus ¹
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Deterioro renal, hematuria
	Poco frecuente	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Poco frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluye eritema en el lugar de la inyección).
	Frecuente	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹
	Poco frecuente	Inflamación
Pruebas complementarias*	Frecuente	Coagulación y trastornos hemorrágicos (incluye prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), pruebas positivas para auto anticuerpos (incluye anticuerpos contra ADN bicatenario), aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuente	Problemas de cicatrización

* Se ofrece información adicional en otros lugares en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.
** incluye los estudios de extensión abiertos
¹ incluye los datos de informe espontáneos

Hidradenitis supurativa (HS):

El perfil de seguridad para los pacientes con HS tratados con adalimumab semanalmente fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis:

El perfil de seguridad para los pacientes con uveítis tratada con adalimumab cada dos semanas fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones en el lugar de la inyección:

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con el adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7,2% de los pacientes que recibieron el placebo o control activo. Por lo general, las reacciones en el lugar de la inyección no requirieron la interrupción del medicamento.

Infecciones:

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 años-paciente en los pacientes tratados con el adalimumab y de 1,46 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones constaron principalmente de nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes retomaron el adalimumab una vez resuelta la infección.



La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente al año en los pacientes tratados con el adalimumab y de 0,03 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En los estudios abiertos y controlados en adultos y niños con el adalimumab, se informaron infecciones serias (incluidas infecciones mortales, con poca frecuencia), incluidos informes de tuberculosis (miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidioidomycosis, pneumocystis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron en el plazo de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655,6 años-paciente durante los ensayos con el adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes-año durante los ensayos con el adalimumab en pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica. No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las etapas controladas de los ensayos fundamentales de adalimumab de al menos 12 semanas de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron neoplasias, diferentes del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, con una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) cada 1000 pacientes-año entre 5291 pacientes tratados con el adalimumab, en comparación con una tasa de 6,3 (3,4; 11,8) cada 1000 pacientes-año entre 3444 pacientes del grupo de control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,0 meses para el tratamiento con el adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes que recibieron el tratamiento de control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cánceres de piel no melanoma fue de 8,8 (6,0; 13,0) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. Entre estos cánceres de piel, se produjeron carcinomas de células escamosas en tasas (intervalo de confianza del 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control.

En el momento de combinar las etapas controladas de estos ensayos con los estudios de extensión abiertos en curso y finalizados con una mediana de duración de aproximadamente 3,3 años, que incluyeron 6427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la tasa observada de neoplasias, además de linfoma y cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 8,5 cada 1000 pacientes-año. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9,6 cada 1000 pacientes año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 cada 1000 pacientes año.

En la experiencia poscomercialización desde 2003-01 hasta 2010-12, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias es de aproximadamente 2,7 cada 1000 pacientes-años de tratamiento. Las tasas que se informaron para cánceres de piel no melanoma y linfomas son de aproximadamente 0,2 y 0,3 cada 1000 pacientes-años de tratamiento, respectivamente.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos raros poscomercialización de linfomas hepatoesplénicos de células T en pacientes tratados con el adalimumab.

Autoanticuerpos:

Se analizaron muestras séricas de pacientes para detectar autoanticuerpos en múltiples puntos temporales en los estudios I-V de artritis reumatoide. En estos ensayos, 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 8,1% de los pacientes de control activo y tratados con placebo, que exhibieron valores iniciales negativos de anticuerpos antinucleares, informaron valores positivos en la semana 24. Dos pacientes de 3441 tratados con el adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos indicativos de una nueva aparición del síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente presentó nefritis lúpica o síntomas relacionados con el sistema nervioso central.

Eventos hepatobiliares:

En ensayos controlados de fase 3 con el adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 3,7% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 1,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían de 4 a 17 años y pacientes con artritis relacionada con entesitis que tenían de 6 a 17 años, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,3% de los pacientes del tratamiento de control. La mayoría de los aumentos en la ALT se produjeron con la administración concomitante de metotrexato. No se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en los pacientes del ensayo de fase 3 con el adalimumab que padecían artritis idiopática juvenil poliarticular y que tenían de 2 a <4 años.

En los ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa con un período de control de 4 a 52 semanas. Se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,9% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,9% de los pacientes con el tratamiento de control.

En el ensayo de fase 3 con el adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustadas según el peso corporal luego del tratamiento de inducción ajustado según el peso corporal de hasta 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 2,6% (5/192) pacientes de los cuales 4 recibían inmunosupresores de manera concomitante en el período inicial.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa con un período de control de una duración de 12 a 24 semanas, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,8% de los pacientes del tratamiento de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidas de 40 mg por semana a partir de la semana 4) en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control de 12 a 16 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,3% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición mediana de 166,5 días y 105,0 días en los pacientes tratados

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con adalimumab y los pacientes con el tratamiento de control, respectivamente, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en un 2,4% de los primeros y en un 2,4% de los segundos.

Entre todas las indicaciones en los ensayos clínicos, los pacientes que presentaron aumentos de la ALT fueron asintomáticos; y, en la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron mientras se continuaba con el tratamiento. Sin embargo, se han generado informes poscomercialización sobre insuficiencia hepática y sobre trastornos hepáticos de menor severidad que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis que incluye hepatitis autoinmunitaria en pacientes tratados con el adalimumab.

Tratamiento concurrente con azatioprina/6 mercaptopurina:

En estudios sobre la enfermedad de Crohn en adultos, se observaron mayores incidencias de eventos adversos de neoplasias malignas e infecciones serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, en comparación con el adalimumab como monoterapia.

Informe de sospecha de reacciones adversas:

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

Interacciones:

Se estudió al adalimumab en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que recibían el adalimumab como monoterapia y en aquellos que tomaban el metotrexato de manera concomitante. Se produjeron menos anticuerpos cuando se administró el adalimumab en combinación con el metotrexato frente a la administración del primero como monoterapia. La administración de adalimumab sin el metotrexato tuvo como resultado un incremento de la producción de anticuerpos, un aumento de la depuración y una reducción de la eficacia de adalimumab.

No se recomienda la combinación de Abrilada® y anakinra.

No se recomienda la combinación entre Abrilada® y abatacept.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El inicio y supervisión del tratamiento con Abrilada® deben estar a cargo de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que se indica Abrilada®. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista experto en manejo de biológicos antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes se pueden inyectar ellos mismos Abrilada® si es que su médico lo determina como adecuado y con seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Abrilada®, se debe supervisar la conveniencia de otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología:

Artritis reumatoide:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subcutánea. Se debe seguir administrando el metotrexato durante el tratamiento con Abrilada®.

Se puede continuar con el consumo de glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos durante el tratamiento con Abrilada®. Para obtener información respecto de la combinación con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad además del metotrexato.

En monoterapia, es posible que algunos pacientes que presenten disminución de la respuesta a los 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento en la dosificación a 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Interrupción de la dosis:

Puede haber necesidad de interrumpir la dosis, por ejemplo, antes de cirugía o si se produce una infección seria.

Los datos disponibles señalan que al reanudar la administración de adalimumab luego de una interrupción de 70 días o más, se produjeron las mismas magnitudes de respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al que se obtuvo antes de interrumpir la administración de la dosis.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y artritis psoriásica:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en los pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Psoriasis:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos consiste en una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas, luego de una semana después de la dosis inicial.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Luego de las 16 semanas, pacientes con respuesta inadecuada a 40 mg de Abrilada® cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas. Se deben reconsiderar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento continuo con 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas en pacientes con una respuesta inadecuada luego del aumento de la dosificación. Si se alcanza respuesta adecuada con una dosis de 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas, es posible reducir posteriormente la dosificación a 40 mg cada dos semanas.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa:

El régimen de dosificación recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después en el día 15 (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), se debe continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con Abrilada®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con Abrilada®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran una mejoría en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, es posible retomar el tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosis de inducción recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede implementar el régimen de dosis de 160 mg en la Semana 0 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), 80 mg en la Semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día), si se tiene en cuenta que es mayor el riesgo de eventos adversos durante la inducción.

Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea. Opcionalmente, si a un paciente se le interrumpe el tratamiento con Abrilada® y vuelve a manifestar signos y síntomas de la enfermedad, se puede reanudar la administración de Abrilada®. No se dispone de evidencia suficiente sobre la reanudación del tratamiento luego de más de 8 semanas desde la última dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Es posible que algunos pacientes que no hayan respondido antes de la semana 4 se beneficien de la continuación del tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. Se

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe reconsiderar cuidadosamente el tratamiento continuado en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerativa:

El régimen de inducción recomendado de Abrilada® para los pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la semana 0 (administrados en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día). Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica en el plazo de 2 a 8 semanas de tratamiento. No se debe continuar el tratamiento con Abrilada® en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Uveítis:

La dosis recomendada de Abrilada® en pacientes adultos que padezcan uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Se tiene poca experiencia en el inicio del tratamiento con Abrilada® en monoterapia. Es posible iniciar el tratamiento con Abrilada® en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Es posible ajustar la dosis de los corticosteroides administrados de manera concomitante, de conformidad con la práctica clínica comenzando dos semanas después del inicio del tratamiento con Abrilada®.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Poblaciones especiales:

Adultos mayores:

No es necesario ajustar la dosis.

Deterioro renal y/o hepático:

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica:

Artritis idiopática juvenil:

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad:

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 1 Dosis de Abrilada® para pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 10 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en pacientes menores de 2 años de edad para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Artritis relacionada con entesitis:

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis desde los 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 2 Dosis de Abrilada® para pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años que padecen artritis relacionada con entesitis.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Psoriasis pediátrica en placas:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes que padecen psoriasis en placa desde los 4 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (Tabla 3). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 3 Dosis de Abrilada® para pacientes pediátricos que padezcan psoriasis en placa

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial

≥30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial
--------	--

Se debe analizar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no responden en este período de tiempo.

Si se indica retratamiento con Abrilada®, se deben seguir las instrucciones anteriores sobre la dosis y la duración del tratamiento.

Se evaluó la seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante una media de 13 meses.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn pediátrica:

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes con enfermedad de Crohn de los 6 a los 17 años se determina en función del peso corporal (Tabla 4). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 4 Dosis de Abrilada® para pacientes pediátricos que padecen enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento con Inicio en la Semana 4
<40 kg	40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente: 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg cada dos semanas
≥40 kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente: 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg cada dos semanas

Es posible que los pacientes con respuesta insuficiente se beneficien de un aumento en la dosificación:

- <40 kg: 20 mg por semana
- ≥40 kg: 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas

Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento continuado en los sujetos sin respuesta hasta la semana 12.



Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 6 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Método de Administración:

Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y presentaciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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 basado en SmPC versión 1.0_v3 de 25 de Septiembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20211180352
- Información para prescribir basada en SmPC versión 1.0_v3 de 25 de Septiembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20211180352

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del desistimiento allegado por el interesado

3.2.3. VESICULTURE®

Expediente : 20210672
Radicado : 20211181435
Fecha : 08/09/2021
Interesado : Next Pharma Sourcing SAS

Composición:

Cada vial contiene 30 mg de *Mycobacterium bovis* BCG (Bacilo de Calmette- Guérin), Cepa Danesa 1331, Viva Atenuada

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Reconstituir a suspensión. Para instilación Intravesical

Indicaciones:

Para el tratamiento del carcinoma urotelial "in situ" de vejiga y como terapia adyuvante después de Resección Transuretral de tumores papilares superficiales primarios o recidivantes confinados a la mucosa vesical (Estado Ta-T1). La inmunoterapia con BCG intravesical ha mostrado disminuir la recurrencia y prevenir la progresión.

Contraindicaciones:

Para la instilación intravesical en el carcinoma in situ de la vejiga no debe ser usado en los siguientes casos:

- Respuesta inmune comprometida sin consideración de que esta discapacidad sea congénita o causada por la enfermedad, medicamento u otras terapias.
- Serología positiva de VIH.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Embarazo y lactancia. La seguridad del modo de la terapia en mujeres embarazadas, madres lactantes y niños no ha sido evaluada.
- Una reacción positiva a tuberculina junto con la evidencia clínica de la tuberculosis activa existente. o Infecciones de las vías urinarias: El tratamiento debe diferirse hasta que el cultivo de orina sea negativo y se descontinúe la terapia con antibióticos.
- Trauma de la vejiga o la uretra.
- Paciente con fiebre, precisa de una evaluación cuidadosa antes de que se inicie la terapia.
- o Tratamiento en curso con agentes anti-tuberculosos.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

VesiCulture se debe utilizar únicamente para instilación vesical. NO debe ser administrada por ninguna otra vía. El producto NO debe ser utilizado para la inmunización.

o La preparación contiene micobacterias vivas atenuadas (BCG) y debe ser manipulada con la técnica aséptica. Todos los equipos, materiales, y recipientes que entren en contacto con BCG deben manipularse con cuidado y deben ser desinfectados y/o desechados como material de riesgo biológico.

El paciente debe orinar durante las 6 horas después de la instilación y la orina también tiene que ser desechada de manera adecuada.

Advertencias:

Esta preparación NO debe ser usada como una vacuna contra la tuberculosis.

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir tratamiento con VesiCulture, ya que se requiere especial precaución en los siguientes casos:

- si presenta infección de las vías urinarias; Se debe interrumpir el tratamiento hasta que se obtenga un resultado negativo en el análisis de orina y se haya interrumpido el tratamiento con medicamentos para infecciones bacterianas.
- Si observa sangre en la orina o cualquier otro signo de daño en las vías urinarias; Se debe posponer el tratamiento con VesiCulture hasta que se haya resuelto el daño en las vías urinarias.

Además, tenga en cuenta lo siguiente:

- se puede presentar infección de implantes y trasplantes después del tratamiento con VesiCulture;
- se puede producir dolor e hinchazón articular, especialmente en pacientes con tipo de tejido HLA-B27;
- lávese las manos y la zona genital después de orinar, especialmente la primera vez después de haber recibido VesiCulture;
- durante el tratamiento con VesiCulture, evite el contacto con personas cuyo sistema inmunológico se haya debilitado, como:
 - personas con infección por VIH;
 - personas que reciben medicamentos para tratar el cáncer o radioterapia.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- utilice condón durante las relaciones sexuales durante la primera semana después de la irrigación vesical para proteger a su pareja.

Niños y adolescentes menores de 18 años

No se recomienda el uso de VesiCulture en este grupo etario.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentarán.

Comuníquese inmediatamente con su médico o con un centro de emergencias si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios graves después del tratamiento:

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- Infecciones por Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)

Los posibles síntomas incluyen:

- malestar con fiebre y tos;
- pérdida de peso debido a infección pulmonar;
- coloración amarilla en la piel o en la parte blanca de los ojos debido a inflamación hepática;
- palidez y fatiga debido a la falta de glóbulos rojos.

Efectos secundarios no graves

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- micción frecuente con poca producción de orina
- micción imperiosa
- sangre en la orina
- micción dolorosa y difícil
- inflamación de la vejiga
- náuseas
- síntomas similares a los de la gripe, como fiebre baja a moderada, malestar, dolor muscular
- malestar

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación del revestimiento secretor de moco de la vejiga
- erupción cutánea
- inflamación articular, dolor articular
- fiebre superior a 39 °C
- inflamación del epidídimo, una estructura curva situada en la parte posterior del testículo

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- dificultad para orinar debido al estrechamiento temporal de la uretra
- fiebre, hinchazón, dolor y sensibilidad a la palpación en el escroto debido a la inflamación de los testículos
- secreción de la uretra, dolor detrás del hueso púbico, escozor durante la micción debido a la inflamación de la próstata

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- micción frecuente de bajo volumen debido a la contracción de la vejiga

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reporte de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, consulte a su médico o enfermero. Esto incluye posibles efectos secundarios no listados en este inserto. También puede reportar los efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de reporte. Al reportar los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Otros medicamentos y VesiCulture

Es sensible a la mayoría de los antibióticos especialmente a medicamentos antituberculosos como la Estreptomina, Isoniazida, Etambutol, Rifampicina y PAS (Ácido Para-Amino Salicílico).

Se desconoce si ocurren interacciones durante la instilación intravesical de VesiCulture® o si las interacciones resultan en la reducción clínicamente pertinente de la actividad multiplicadora de VesiCulture®. Por lo tanto, no está claro si la actividad de VesiCulture® queda influida por la terapia concomitante con antibióticos. Si un paciente recibe tratamiento con antibióticos, entonces se debe postergar la instilación intravesical hasta después de su terminación. No se han realizado estudios sobre la interacción con otros medicamentos.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar otros medicamentos. En especial, informe a su médico sobre los siguientes medicamentos, ya que pueden reducir el efecto terapéutico de VesiCulture:

- medicamentos para tratar infecciones bacterianas;
- medicamentos que reducen la actividad del sistema inmunológico;
- medicamentos que podrían dañar la médula ósea, denominados medicamentos mielosupresores;
- radioterapia.

No se recomienda el uso de estos medicamentos y terapias durante el tratamiento con VesiCulture.

Vía de administración: Intravesical

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es 4 viales (120 mg), correspondiente aproximadamente 8×10^8 UFC, para todas las indicaciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01, allegado mediante radicado No. 20211181435

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 0.1 del PGR de VESICULTURE®, se solicita al interesado allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que no describe el plan de farmacovigilancia, igualmente se solicita fortalecer el plan de gestión del riesgo con estrategias de farmacovigilancia activa en el que se planteen Monitoreo farmacológico del medicamento.

3.2.4. RYTUZEQ

Expediente : 20186253
Radicado : 20201129923 / 20211100674 / 20211102569 / 20211111915 /
20211164128 / 20211186004
Fecha : 14/09/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

- 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 linfática crónica (LLC)

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 reumatoidea (AR)

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

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

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

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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:

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

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

Infecciones graves y activas

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea

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

Precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

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

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

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de Rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con Rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

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

Eventos pulmonares

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

Lisis tumoral rápida

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

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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).

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2022 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

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 hematología

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

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

recibieron Rituximab como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con Rituximab I.V.

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

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)	Poco frecuente (≥ 0,1% - <1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones viricas	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		Acufenos, otalgia	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio*, arritmia, fibrilación auricular*, taquicardia, trastorno cardíaco*	Insuficiencia ventricular izquierda, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular*, angina de pecho*, isquemia miocárdica*, bradicardia

Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispesia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia*, sudación, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndromeseudogripal	Dolor en el lugar de infusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

La frecuencia de cada termino se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con *, en los que el recuento se basó solo en las reacciones graves (grado ≥ 3 según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)). Solo 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 (DLDLBG) 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 ($\geq 10\%$)	Frecuente ($\geq 1\% - <10\%$)
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.

Solo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.

+Insaturación 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 DLBCL, R-FC en la LLC)

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



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

Formulación intravenosa

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

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 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

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 $\geq 2\%$, con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

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

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia
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, ulcera 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 ≥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

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 ≥10% en el grupo tratado con Rituximab I.V. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia ≥1/10).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes (≥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		
Nauseas	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%)
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 permita 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 zoster.

^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 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.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

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

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

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

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

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

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

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

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

a) Tratamiento de combinación por vía intravenosa

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

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

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

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

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

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea > 5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a Rituximab I.V. pueden recibir Rituximab I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de 375 mg/m² de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total).

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, Rituximab I.V. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab I.V. es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica

Formulaciones 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 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea >25 ×10⁹/l, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg I.V., poco antes de la administración de Rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

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

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:

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 jirovecii* en pacientes con VAA durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo, según proceda.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021002283 emitido mediante Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201129923
- Información para prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201129923
- Información para Pacientes Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201129923

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2020, numeral 3.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- 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 linfática crónica (LLC)

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 reumatoidea (AR)

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

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

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

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

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

Contraindicaciones:

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

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

Infecciones graves y activas

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea

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

Precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la infusión/administración

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

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

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de Rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con Rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

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

Eventos pulmonares

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 a 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

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematología

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

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con Rituximab I.V.

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

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		Acufenos, otalgia	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio*, arritmia, fibrilación auricular*, taquicardia, trastorno cardíaco*	Insuficiencia ventricular izquierda, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular*, angina de pecho*,

			isquemia miocárdica*, bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispesia, 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 seudogripal	Dolor en el lugar de infusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

La frecuencia de cada termino se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con *, en los que el recuento se basó solo en las reacciones graves (grado ≥ 3 según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)). Solo 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

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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.

Solo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.

+Insaturación 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

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

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

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Formulación intravenosa

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

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

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

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

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

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

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

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.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de Rituximab I.V.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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 (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10) y poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100).

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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
Trastornos del sistema inmunitario/Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión*, hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia
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:

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 ≥10% en el grupo tratado con Rituximab I.V. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia ≥1/10).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes (≥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		
Nauseas	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%)
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 permita 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

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de Rituximab I.V. después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

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

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. (ciclo único) y 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. 02 de 2022 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.

a) 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);

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 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

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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/m^2 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.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10 y 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1, la información para prescribir Versión 1 y información para pacientes Versión 1, allegados mediante radicado No. 20201129923.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 01 del producto RYTUZEQ se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.5. BEXSERO SUSPENSIÓN INYECTABLE- VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B (RECOMBINANTE, ADSORBIDA

Expediente : 20211243
Radicado : 20211187424
Fecha : 15/09/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Una dosis (0.5 mL) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B: 50 µg
Proteína recombinante NaDa de *Neisseria meningitidis* del grupo B: 50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B: 50 µg
Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4: 25 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B. El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección “Formulación y potencia” y “excipientes”.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Bexsero debe posponerse en sujetos que padecen una enfermedad febril aguda grave. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no debería resultar en el aplazamiento de la vacunación.

La vacuna no debe inyectarse por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuados siempre deben estar disponibles en caso de un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas las reacciones vasovagales (síncope), la hiperventilación o las reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicógena a la aguja de inyección. Es importante que existan procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Bexsero no proteja a todos los receptores de la vacuna.

No se espera que Bexsero proporcione protección contra todas las cepas circulantes meningococo del grupo B.

Como ocurre con muchas vacunas, los profesionales sanitarios deben saber que puede producirse un aumento de la temperatura después de la vacunación de bebés y niños (menores de 2 años). La administración profiláctica de antipiréticos en el momento y poco después de la vacunación puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles posteriores a la vacunación. La medicación antipirética debe iniciarse de acuerdo con las pautas locales en bebés y niños (menores de 2 años).

Los individuos con una respuesta inmune disminuida, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, desordenes genéticos u otras causas, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa.

Los datos de inmunogenicidad están disponibles en personas con deficiencias del complemento, asplenia o disfunción esplénica (consulte “Inmunogenicidad”).

Las personas que reciben un tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) siguen teniendo un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B incluso después de la vacunación con Bexsero.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bexsero en personas mayores de 50 años. Hay datos limitados en pacientes con enfermedades crónicas.

Se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administra la serie de inmunización primaria a

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lactantes muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) y en particular a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe suspenderse ni retrasarse.

Individuos sensibles al látex:

Aunque no se detecta látex de caucho natural en la tapa de la punta de la jeringa, no se ha establecido el uso seguro de Bexsero en personas sensibles al látex.

La kanamicina se usa en los primeros procesos de fabricación y se elimina durante las últimas etapas de fabricación. Si está presente, los niveles de kanamicina en la vacuna final son menos de 0.01 microgramos por dosis. No se ha establecido el uso seguro de Bexsero en personas sensibles a la kanamicina.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

La seguridad de Bexsero se evaluó en 13 estudios, incluidos 9 ensayos clínicos controlados aleatorios con 7802 sujetos (a partir de los 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero y en un estudio posterior en 974 adultos jóvenes. Entre los sujetos que recibieron Bexsero, 5849 eran lactantes y niños (menores de 2 años), 250 eran niños (de 2 a 10 años) y 2677 eran adolescentes y adultos. De los sujetos que recibieron la serie primaria infantil de Bexsero, 3285 recibieron una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Además, se han evaluado los datos de 988 infantes y niños (menores de 2 años) y 801 niños (de 2 a 10 años) expuestos a Bexsero en estudios posteriores.

En lactantes y niños (menores de 2 años), las reacciones adversas sistémicas y en el lugar más comunes observadas en los ensayos clínicos fueron dolor a la palpación y eritema en el lugar de la inyección, fiebre e irritabilidad.

En estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, entre el 69% y el 79% de los sujetos notificaron fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) cuando se administró Bexsero de forma concomitante con vacunas de rutina (que contienen los siguientes antígenos: neumocócica 7). -valente conjugado, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada y Haemophilus influenzae tipo b) en comparación con 44% a 59% de los sujetos que recibieron las vacunas de rutina solas. También se informaron tasas más altas de uso de antipiréticos para los bebés vacunados con Bexsero y vacunas de rutina.

Cuando se administró Bexsero solo, la frecuencia de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles de rutina que se administraron durante los ensayos clínicos. Cuando se presentaba fiebre, generalmente seguía un patrón predecible, y la mayoría se resolvía al día siguiente de la vacunación.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentes observadas fueron dolor en el lugar de la inyección, malestar y dolor de cabeza.

No se observó ningún aumento en la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación.

Las reacciones adversas (después de la inmunización primaria o la dosis de recuerdo) que se consideran al menos relacionadas con la vacunación se han categorizado por frecuencia.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

Muy frecuentes $\geq 1 / 10$

Frecuentes $\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes $\geq 1 / 1000$ a $< 1/100$
Raras $\geq 1 / 10.000$ a $< 1/1000$
Muy raro $< 1/10000$

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

Lactantes y niños (hasta 10 años)

Trastornos del metabolismo y la nutrición.
Muy frecuentes: trastornos alimentarios.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: somnolencia, llanto inusual, dolor de cabeza.
Poco frecuentes: convulsiones (incluidas convulsiones febriles).

Trastornos vasculares
Poco frecuentes: palidez (raro después de la dosis de recuerdo).
Raras: síndrome de Kawasaki

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: erupción cutánea (niños de 12 a 23 meses) (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo).
Frecuentes: erupción cutánea (lactantes y niños de 2 a 10 años)
Poco frecuentes: eccema.
Raras: urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Muy frecuentes: fiebre ($\geq 38^{\circ} \text{C}$), dolor a la palpación en el lugar de la inyección (incluido dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad de la inyección), y eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, irritabilidad
Poco frecuentes: fiebre ($\geq 40^{\circ} \text{C}$)
Adolescentes (a partir de 11 años) y adultos

Trastornos del sistema nervioso
muy frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos gastro-intestinales
muy frecuentes: náuseas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Muy frecuentes: mialgia, artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración
Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección (incluido dolor intenso en el lugar de la inyección definido como incapacidad para realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar.

Información post-comercialización

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además de los informes en los ensayos clínicos, a continuación, se enumeran los informes voluntarios mundiales de reacciones adversas recibidas para Bexsero desde su introducción en el mercado. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas).

Trastornos del sistema nervioso

Episodio hipotónico-hiporrespuesta, síncope o respuestas vasovagales a la inyección

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción (adolescentes a partir de 11 años y adultos)

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Fiebre (adolescentes a partir de 11 años y adultos), reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en o alrededor del lugar de la inyección y nódulos en el lugar que pueden persistir durante más de un mes).

Interacciones:

Usar con otras vacunas

Bexsero puede administrarse concomitantemente con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela, y conjugado de los grupos meningocócicos A, C, W, Y, CRM conjugada (Menveo).

Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunitarias de las vacunas de rutina coadministradas no se vieron afectadas por la administración concomitante de Bexsero. Se observaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2 y al conjugado neumocócico de serotipo 6B, pero estos datos no sugieren una interferencia clínicamente significativa.

Los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados por la administración concomitante de Bexsero, con la excepción de la aparición más frecuente de fiebre, sensibilidad en el lugar de la inyección, cambios en los hábitos alimentarios e irritabilidad.

El uso profiláctico de acetaminofén reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar la inmunogenicidad de Bexsero ni de las vacunas de rutina. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol sobre la respuesta inmunitaria.

No se ha estudiado la administración concomitante de Bexsero con vacunas distintas de las mencionadas anteriormente.

No se ha estudiado la administración de vacunas que contienen tos ferina de células completas concomitantemente con Bexsero y, por lo tanto, no se recomienda.

Cuando se administra concomitantemente con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en lugares de inyección separados (ver “Método de administración”).

Vía de administración: Intramuscular

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dosificación y Grupo etario:

Edad de la primera dosis	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
Lactantes, 2 meses a 5 meses. ^a	Tres dosis, cada una de 0,5 ml.	No menor a 1 mes.	Sí, una dosis en el Segundo año de vida con un intervalo de al menos 6 meses entre la serie primaria y el refuerzo
	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 2 meses.	
Lactantes 6 meses a 11 meses.	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 2 meses.	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo. ^b
Niños 12 meses a 23 meses.	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 2 meses.	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primo vacunación y la dosis de refuerzo. ^b
Niños, 2 años a 10 años. Adolescentes (de 11 años de edad y adultos*).	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 1 mes.	Basados en las recomendaciones oficiales, se debe considerar un booster en individuos con riesgo continuo de exposición a la enfermedad meningocócica. ^b

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201008331

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

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y laboratorio Fisicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 2 del PGR del producto Bexsero, se solicita al interesado incluir riesgos potenciales importantes Síndrome de Guillain-Barré (GBS), Encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM) Anafilaxia, incluido el shock anafiláctico

3.2.6. BEVAX 25 MG/ML

Expediente : 20211398
Radicado : 20211188786
Fecha : 17/09/2021
Interesado : Exeltis S. A.S.

Composición:
Cada ml contiene 25 mg de Bevacizumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Está indicado, asociado a la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- Bevax agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Bevax en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).

Bevax en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción subóptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Bevax en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el inserto
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinalesvaginales).

Fístulas no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolismo arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución

Tromboembolismo venoso

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos.

Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis ($> 1/2$ cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Bevox, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiovascular patología clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia e infecciones

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Uso intravítreo

La formulación de Bevox no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, después de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevox y bisfosfonatos por vía intravenosa.

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

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente «exento de sodio».

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
- Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que estas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10 % con respecto al grupo de control en las reacciones NCI-CTCAE de grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2 % en las reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5),
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales u observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión a,b,d				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Sincope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,d	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{b,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica a,b, Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,e,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Quando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

- a Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.
- b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).
- c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.
- d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.
- e Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.
- f Observado solo en población pediátrica.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,c}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venosa) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c

Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fistulas recto-vaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2 % de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron solo posteriormente a la comercialización; por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en la Tabla 2 en la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.
- c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.
- d Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula GI-vaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal. En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes; todos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2 %-1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3 % en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes de control; todos ellos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente irradiado (16,7 %) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente irradiado (3,6 %). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1 % frente al 0,8 % respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

Fístulas no-GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de las pacientes del grupo de control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1$ % a < 1 %) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

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

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,1 % de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9 % de los pacientes en los grupos control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,8 % de las pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1 % del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1 % en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14 % en los grupos control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes que recibían bevacizumab osciló entre el 0,4 % y el 17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grado 3 se produjo en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y antagonistas del calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No hubo una correlación entre el riesgo de hipertensión asociado al bevacizumab y las características iniciales, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante de los pacientes.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

En los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se ha notificado proteinuria en un intervalo del 0,7 % hasta el 54,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde proteinuria clínicamente asintomática, transitoria o indicios hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1 (NCI.CTCAE v.3). Se registró proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9 % de los pacientes tratados. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevox. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteína en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia



En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según los NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4 % hasta 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5 % de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej., epistaxis).

Hemorragias asociadas al tumor

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos de fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM, excluidos los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3 % en pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con <1 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE, v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina, y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2 %) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p. ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial

En los pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8 % en los grupos que incluyeron bevacizumab en comparación con hasta un 2,1 % en los grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo accidentes isquémicos transitorios) en hasta el 2,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con el 0,5 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta el 0,7 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evalúa bevacizumab en combinación con 5-fluoracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11 % de los pacientes (11/100) en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso

La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones de tromboembolia venosa osciló del 2,8 % al 17,3 % entre los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % al 15,6 % en los grupos control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con hasta un 4,9 % en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó ICC de grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con hasta un 0,9 % en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2 %) y el de antraciclina + placebo (6,0 %).

Tras el tratamiento clínico apropiado, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con bevacizumab, se excluyeron pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association); por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa en la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab.

Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta el 5 % de los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/ml y un valor negativo de β -HCG para la prueba de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6 % de las pacientes del grupo de mFOLFOX-6 en comparación con un 39 % del grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2 % de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

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

En los distintos ensayos clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2 % de diferencia en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5–1,9 veces el nivel basal), tanto con como sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs). Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces más alta en pacientes >65 años que en el grupo

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

más joven (<65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa al menos un 5 % superior en el grupo de QT + BV para pacientes tratadas con bevacizumab ≥65 años en comparación con pacientes tratadas con bevacizumab <65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (>65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En el estudio BO25041 de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) postoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar del sarcoma metastásico de tejidos blandos, rabdomiosarcoma y distinto de rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab.

Bevax no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fistula (raro) (ver también sección 4.4)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes comanifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver también sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión</i>)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver también sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib. Para más información de la proteinuria ver la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepato biliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procedimientos dentales invasivos (ver también sección 4.4)
	Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección 4.8, Población pediátrica).
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.6).

* Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o directamente a la compañía al correo reportesfvc@exeltis.com.

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

Acta No. 02 de 2022 SEMNMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total) y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHMA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib (ver Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior en el inserto).

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se ha observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes que recibieron tratamientos basados en platino o taxanos en el CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales antiEGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bevax debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de Bevax es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Bevax se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevax en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Bevax es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Bevax y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Bevax cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Bevax en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Bevax es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea:

Bevax se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevax en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Bevax es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:

Bevax se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevax en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevax es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino:

Bevax se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Bevax es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Cuando Bevax se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1–5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevax es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

Bevax se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevax es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Forma de administración

Bevax se administra por vía intravenosa. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente como se indica en el inserto

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver inserto. Las perfusiones de Bevax no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en el inserto.

Condición de venta: Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 de Agosto de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188786
- Información para prescribir Versión 01, Agosto 30 de 2021 allegada mediante radicado No. 20211188786

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. GALVUS MET 50 mg / 500 mg

Expediente : 20003706
Radicado : 20191200932 / 20201120856
Fecha : 14/07/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Vildagliptina y 500mg de Metformina

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones:

Pacientes con disfunción renal

- galvus met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (fg <30 ml/min)

Acidosis metabólica

- galvus met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

-

Advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. Ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o aine) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como galvus met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del pH sanguíneo ($<7,35$), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como galvus met) y hospitalizar de inmediato al paciente

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (fg). Los productos que contienen metformina (como galvus met) están contraindicados en pacientes con una fg <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020018994 de 11 de Junio de 2020, en el sentido de:

Solicita que el texto de las indicaciones detallado en la parte considerativa se ajuste a lo solicitado mediante escrito No. 20191200932 de 11 de octubre de 2019, toda vez que la información allí consignada contiene el soporte clínico necesario para apoyar una evaluación positiva del balance riesgo/beneficio para el uso del producto de la referencia como terapia inicial en pacientes con DMT2 cuya diabetes no se controla con dieta y ejercicio solamente.

Así las cosas, el texto de las indicaciones que debe figurar en el acto administrativo es el siguiente:

Nuevas Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

GalvusMet está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente, y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el recurso de reposición y ratificar el concepto del Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.10., puesto que la argumentación del interesado no desvirtúa lo planteado por la Sala.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.2. FERROVITAL NF

Expediente : 230049
Radicado : 20201186475 / 20211169865
Fecha : 24/08/2021
Interesado : Tecnofar TQ S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL de solución contiene:

200 mg de Gluconato ferroso equivalente a Hierro elemental
111 mg de Nicotinamida
58 mg de Piridoxina clorhidrato equivalente a Piridoxina (Vitamina B6)
21.4 mg de Tiamina clorhidrato equivalente a Tiamina (Vitamina B1)
11.2 mg de Riboflavina (Vitamina B2)
Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones: (Del Registro)

Suplemento multivitaminico con hierro.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los componentes, úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal, estado de sobrecarga de hierro.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005908 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.4.1.9, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones:

Tratamiento y prevención de la anemia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos: 15 mL al día. Esta dosis puede ser administrada en tres tomas de 5 mL a lo largo del día.

Niños mayores de 1 año: 10 mL al día. Esta dosis puede ser administrada en tres tomas de 5 mL a lo largo del día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.4.1.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado no presentó argumentos que justifiquen el uso de multivitamínicos para la prevención y tratamiento de la anemia. La Sala considera que la anemia es una enfermedad multi-causal que requiere evaluación médica para poder establecer la causa y el

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento más eficaz; por lo anterior, recomienda negar el producto de la referencia como medicamento.

3.4.1.3. PLAVIX® 75 mg

Expediente : 227428
Radicado : 20211170483
Fecha : 25/08/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Clopidogrel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Antiagregante plaquetario. Indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular acv isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un acv isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento st. prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular: en pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina k (avk) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con aas está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

- " hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- " insuficiencia hepática grave.
- " hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Nuevas advertencias y precauciones:

Sangrado y desórdenes hematológicos

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas. Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía u otras patologías y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína iib/iiia, antiinflamatorios no esteroideos (aines), o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con aas, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

Accidente cerebrovascular isquémico (acvi) reciente

En pacientes con accidente isquémico transitorio reciente o accidente cerebrovascular (acv), quienes están en alto riesgo de sufrir eventos isquémicos recurrentes, la combinación de aas y clopidogrel ha demostrado un incremento de sangrado mayor. Por lo tanto esta combinación se debe realizar con precaución, fuera de situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

Púrpura trombocitopénica trombótica (ptt)

Púrpura trombocitopénica trombótica (ptt) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. Ptt es una condición potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aptt, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, debe considerarse la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por un especialista, y debe suspenderse el clopidogrel.

Citocromo p450 2c19 (cyp2c19)

Farmacogenética: en pacientes metabolizadores lentos por la vía cyp2c19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (icp), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de cyp2c19 (véase farmacocinética, sección acción farmacológica). Hay disponibles pruebas para identificar el genotipo cyp2c19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía cyp2c19 disminuido.

Reacción cruzada entre tienopiridinas

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que reacciones alérgicas cruzadas con otras tienopiridinas han sido reportadas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia.

Pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Excipientes

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Lactosa: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aceite de ricino: este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en ratas en dosis de hasta 500 mg/kg al día, y en conejos en dosis de hasta 300 mg/kg al día, y no se ha demostrado evidencia de disminución de la fertilidad o daño para el feto, debidos a clopidogrel. No se dispone, sin embargo, de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este medicamento no debe usarse durante el embarazo, a menos que, en opinión del médico, exista una clara necesidad.

Lactancia

Estudios en ratas han mostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si este compuesto se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en consideración la importancia del medicamento para la madre lactante.

Efecto sobre la habilidad de conducir y el uso de máquinas

No se observó deterioro de la habilidad para conducir o del rendimiento psicomotor, luego de la administración de clopidogrel.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211170483
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20211170483

Nuevas indicaciones

Antiagregante plaquetario.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Plavix® está indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida.

Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Pacientes adultos con Ataque Isquémico Transitorio (AIT) de moderado a alto riesgo de puntuación ABCD2 ≥ 4 (Edad, Presión arterial, Características clínicas, Duración y Diagnóstico de diabetes mellitus) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI) menor de moderado a alto riesgo con NIHSS ≤ 3 (Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la Salud) dentro de las 24 horas del evento de AIT o ACVI.

Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Nueva dosificación / grupo etario

General

IM reciente, ACV reciente o EVP establecida:

Clopidogrel debe administrarse como una dosis única diaria de 75 mg.

Síndromes coronarios agudos:

En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (angina inestable / IM sin onda Q), clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg y continuar luego con una dosis diaria de 75 mg. Debe iniciarse y continuarse con Ácido Acetil Salicílico (AAS) (75 mg hasta 325 mg una vez al día) en combinación con clopidogrel. En el estudio CURE, la mayoría de pacientes con Síndromes Coronarios Agudos recibieron también heparina. En pacientes con Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg diarios una vez al día, administrada en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede iniciarse con o sin una dosis de carga (en CLARITY se utilizaron 300 mg).

Pacientes adultos con AIT de moderado a alto riesgo o ACVI menor:

Los pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD2 ≥ 4) o ACVI menor (NIHSS ≤ 3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de clopidogrel de 75 mg una vez al día y AAS (75 mg - 100 mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes al evento y continuarse durante 21 días, seguido de una terapia antiplaquetaria única.

Fibrilación Auricular

Clopidogrel debe ser administrado como una dosis diaria de 75mg. AAS (75-100 mg diarios) AAS debe ser iniciado y continuado en combinación con clopidogrel.

Farmacogenética:

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis más altas (600 mg de dosis de carga seguido de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos incrementa la respuesta antiplaquetaria (ver Sección 5 de farmacocinética y farmacogenética). Considere

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el uso de dosis altas de clopidogrel en pacientes que sean metabolizadores lentos de la vía CYP2C19. Un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes no ha sido establecido por el resultado de un estudio clínico.

Poblaciones especiales:

Niños: La seguridad y efectividad en poblaciones pediátricas no se ha establecido. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró el beneficio clínico de clopidogrel en neonatos e infantes con enfermedad cardíaca congénita cianozante con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa. En este estudio de 906 pacientes pediátricos (neonatos e infantes) con enfermedad congénita cianozante del corazón con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa fueron aleatorizados a recibir clopidogrel 0.2 mg/kg/día (n=467) o placebo (n=439) al tiempo con terapia de base hasta el momento de la segunda etapa de la cirugía. El tiempo promedio entre la derivación paliativa y la primera administración de la medicación del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron ASA concomitante (rango de 1 – 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el resultado del criterio de evaluación primario compuesto por muerte, trombosis de la fistula o intervenciones cardíacas antes de 120 días de edad seguida a un evento considerado como de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo de placebo. El sangrado fue la reacción adversa más frecuentemente reportado en ambos grupos: clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la tasa de sangrado entre ambos grupos.

Ancianos: no se requiere ajuste de la dosis en los pacientes ancianos.

Compromiso hepático: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Compromiso renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Sangrado y desórdenes hematológicos

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas (Léase “Reacciones Adversas”). Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución. Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía u otras patologías y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, o inductores fuertes del CYP2C19. Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención. Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) reciente

Inicio de la terapia

- En los pacientes con un ACVI menor agudo o un AIT de riesgo moderado a alto, el tratamiento antiplaquetario dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse a más tardar 24 horas después del inicio del evento.

- No hay datos sobre el beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACVI menor agudo o AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).

- Pacientes con ACVI no menor (NIHSS >4)

En vista de la falta de datos, no se recomienda el uso de la terapia antiplaquetaria dual (véase la sección de Indicaciones).

- En los pacientes con ACVI no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse sólo después de los primeros 7 días del evento.

ACVI menor reciente o AIT de moderado a alto riesgo en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes en los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes a los que se les planea aplicar trombólisis o terapia anticoagulante. El tratamiento antiplaquetario doble no se recomienda en estas situaciones.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia Adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, debe considerarse la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por un especialista, y debe suspenderse el clopidogrel.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19 (véase Farmacocinética, Sección Acción Farmacológica).

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad del CYP2C19 dé lugar a un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y pueda potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de inductores fuertes del CYP2C19 (Véase interacciones medicamentosas y otras formas de interacción). Hay disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 disminuido (Léase Farmacogenética; Posología y Modo de administración).

Reacción cruzada entre Tienopiridinas

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que reacciones alérgicas cruzadas con otras tienopiridinas han sido reportadas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia.

Pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Aceite de ricino: Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea.

Nuevas interacciones:

Medicamentos asociados con riesgo de sangrado: existe un mayor riesgo de sangrado debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con riesgo de sangrado debe realizarse con precaución

Trombolíticos: La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, trombolíticos y heparina se evaluó en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando trombolíticos y heparina fueron administrados con ácido acetilsalicílico.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: Puesto que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, su uso concomitante debe hacerse con precaución.



Anticoagulantes inyectables: En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, clopidogrel no requirió modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de heparina sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Ya que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

Anticoagulantes orales: A causa del incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel debe hacerse con precaución.

Ácido acetilsalicílico: El ácido acetilsalicílico no modifica la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, dos veces al día, durante un día, no aumentó en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría inducida por la toma de clopidogrel. Como es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, su uso concomitante debe hacerse con precaución, aunque, clopidogrel y AAS (75-325 mg, una vez al día) se han administrado conjuntamente hasta por un año.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE): en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno incrementó la pérdida de sangre oculta por el tracto gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros AINE, no está claro en la actualidad si existe un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal con todos los AINE. En consecuencia, AINE y clopidogrel deben administrarse con precaución.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Dado que los ISRS afectan la activación plaquetaria y aumentan el riesgo de sangrado, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Otras terapias concomitantes:

Inductores de CYP2C19

Dado que el clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por el CYP2C19, es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad de esta enzima provoque un aumento de los niveles del metabolito activo del clopidogrel.

La rifampicina induce fuertemente el CYP2C19, lo que da lugar a un aumento del nivel del metabolito activo del clopidogrel y a la inhibición de las plaquetas, lo que en particular podría potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de fuertes inductores del CYP2C19 (Véase advertencias y precauciones especiales de uso)

Inhibidores de CYP2C19

Puesto que clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo, en parte, por el CYP2C19, es de esperar que el uso de medicamentos que inhiban la actividad de esta enzima de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo del clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Se debe desaconsejar el empleo concomitante de medicamentos que inhiban de manera moderada o potente la vía CYP2C19 (Ej. Omeprazol). Si un inhibidor de la bomba de protones va a utilizarse con clopidogrel concomitantemente, considere usar el que menos actividad inhibitoria tenga sobre la vía CYP2C19 tal como pantoprazol.

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores de la bomba de protones (IBP): en un estudio clínico cruzado, clopidogrel (300mg dosis de carga seguido por 75 mg día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 45% (día 1) y en un 40% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) con 5 microM ADP fue disminuida en un 39%(24h) y en un 21% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente.

En un segundo estudio de interacción con omeprazol 80mg administrado 12 horas después del esquema estándar de clopidogrel los resultados fueron similares, indicando que administrar clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no previene su interacción que parece ser dada por el efecto inhibitorio de omeprazol sobre la CYP2C19.

En un tercer estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrados con un régimen de dosis más alta de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg / día), se observó un grado de interacción similar al observado en los otros estudios de interacción omeprazol. Sin embargo, la formación de su metabolito activo y la agregación plaquetaria se encontraban en el mismo nivel que el clopidogrel administrado solo en el régimen de dosis estándar.

En un estudio clínico cruzado, en sujetos sanos, fue administrado clopidogrel (300mg dosis de carga, seguido de 75mg día) solo o con pantoprazol (80mg al mismo tiempo que clopidogrel) por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 20%(día 1) y 14%(día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) disminuyó en un 15%(24h) y en un 11% (al día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. Estos resultados indican que clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

El estudio CURRENT comparó 2 esquemas de dosificación de clopidogrel (600mg dosis de carga, seguidos de 150mg día por 6 días, seguidos de 75mg día hasta el día 30 vs. 300mg dosis de carga, seguidos por 75mg al día hasta el día 30). Un sub análisis (n=18.432) correlacionó el uso de IBP (principalmente omeprazol y pantoprazol) al momento de la aleatorización y del alta hospitalaria y demostró que no hubo interacciones entre clopidogrel y el uso de los IBP para el criterio de evaluación primaria (muerte cardiovascular, IAM o ACV) o cualquiera de los criterios de evaluación secundaria incluida la trombosis del stent.

Se han adelantado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.

No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando clopidogrel se coadministró con atenolol, nifedipina, o ambos, atenolol y nifedipina. Por otra parte, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se influyó en forma significativa con la coadministración de fenobarbital, o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no se modificó con la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el volumen de absorción de clopidogrel.

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina (un sustrato de la CYP2C9) o el INR en pacientes en terapia a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina incrementa el riesgo de sangrado por los efectos independientes de cada uno sobre la hemostasis. Sin embargo, a altas concentraciones in Vitro, clopidogrel inhibe la CYP2C9.

Es improbable que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de medicamentos como fenitoína y AINE, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos del estudio

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden coadministrarse en forma segura con clopidogrel.

Medicamentos sustrato CYP2C8: se ha demostrado que Clopidogrel aumenta la exposición a repaglinida en voluntarios sanos. Los estudios in vitro han mostrado que el incremento de la exposición a la repaglinida es debido a la inhibición de CYP2C8 causada por el metabolito glucurónido de clopidogrel.

Debido al riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel con medicamentos que se metabolizan principalmente por CYP2C8 (ejemplo repaglinida, paclitaxel) debe realizarse con precaución.

Además de los anteriores estudios de interacciones específicas, los pacientes incluidos en dos amplios estudios clínicos (CAPRIE y CURE) recibieron una variedad de medicaciones concomitantes, incluyendo diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, reductores del colesterol, inhibidores de la GPIIb/IIIa, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos, antiepilépticos y terapia de reemplazo hormonal, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Como con otros inhibidores orales de P2Y₁₂, la coadministración de agonistas opiodes tiene el potencial de retrasar y reducir la absorción de clopidogrel, debido posiblemente a un vaciamiento gástrico lento.

La relevancia clínica es desconocida. Considerar el uso de un agente antiplaquetario parenteral en pacientes con síndrome coronario agudo que requieren la coadministración de morfina u otros agonistas opiodes.

Rosuvastatina: Se ha demostrado que el clopidogrel aumenta la exposición a la rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta como soporte para la nueva indicación *“Pacientes adultos con Ataque Isquémico Transitorio (AIT) de moderado a alto riesgo de puntuación ABCD2 ≥ 4 (Edad, Presión arterial, Características clínicas, Duración y Diagnóstico de diabetes mellitus) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI) menor de moderado a alto riesgo con NIHSS ≤ 3 (Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la Salud) dentro de las 24 horas del evento de AIT o ACVI.”* el estudio POINT en el que comparó clopidogrel + ASA VS placebo + ASA con un seguimiento de 90 días, el objetivo primario fue el porcentaje de participantes que presentaron la variable compuesta (ACV isquémico, infarto de miocardio o muerte por enfermedad isquémica vascular). Las diferencias fueron modestas a favor de la asociación de clopidogrel + ASA (5% vs 6%). No hubo diferencias significativas en las variables independientes de infarto agudo de miocardio (0.4% Vs 0.3%) o muerte por causa vascular isquémica (0.2% VS 0.2%). La variable de ACV isquémico se presentó con mayor frecuencia en el grupo clopidogrel + ASA (4.6 % VS 6.3%), diferencia estadísticamente significativa. La principal variable de seguridad evaluada fue hemorragia mayor con 0.9% en el grupo que recibió clopidogrel + ASA VS 0.4% en el grupo control, diferencia estadísticamente significativa. En el grupo que recibió clopidogrel + ASA se presentaron 18 muertes y 12 en el que recibió solo ASA, la Sala considera que el interesado debe explicar con mayor detalle esta diferencia, considerando que 3 de las 18 muertes en el grupo de clopidogrel + ASA fueron causadas por hemorragia vascular, pero no se menciona las posibles causas en las otras 15.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En cuanto a las indicaciones previamente aprobadas la Sala insiste en que en ellas se deben identificar los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. Debido a que hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, puede inducir a una interpretación equívoca de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica. La sala considera que el lugar para colocar los beneficios y riesgos con sus respectivas magnitudes es el ítem de estudios clínicos.

La sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

Por lo anterior, la Sala recomienda que las indicaciones previamente aprobadas queden así:

Antiagregante plaquetario indicado en:

- Pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida.
- Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.
- Pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Para la indicación solicitada en el presente trámite *"Pacientes adultos con Ataque Isquémico Transitorio (AIT) de moderado a alto riesgo de puntuación ABCD2 ≥4 (Edad, Presión arterial, Características clínicas, Duración y Diagnóstico de diabetes mellitus) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI) menor de moderado a alto riesgo con NIHSS ≤ 3 (Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la Salud) dentro de las 24 horas del evento de AIT o ACVI"* la Sala espera la respuesta al Auto.

3.4.1.4. DECAPEPTYL 3,75 mg

Expediente : 60042
Radicado : 20201163315 / 20211176987
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial Triptorelina Pamoato 5,2 mg equivalente a 3,75 mg de Triptorelina Base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis. Endometriosis y miomas uterinos. Pubertad precoz.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento, obstrucción uretral, metástasis espinal y embarazo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011441 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163315
- Información para Prescribir versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163315

Nuevas indicaciones:

En los hombres:

- Cáncer de próstata

Tratamiento del cáncer de próstata También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormonodependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia.

En las mujeres:

- Endometriosis
- Fibromas uterinos
- Infertilidad femenina: Supresión hipofisiaria integral en el marco de la procreación medica asistida.
- Cáncer de mama

Como tratamiento adyuvante, en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa, del cáncer de mama en estadio inicial hormono-sensible en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se han confirmado premenopáusicas tras la finalización de la quimioterapia.

En los niños:

- Pubertad precoz central
- Tratamiento de pubertad precoz (inicio antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los niños).

Nueva dosificación / grupo etario:

Cáncer de próstata

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cáncer de próstata la posología habitual es una inyección intramuscular única de Decapeptyl 3,75 mg una vez cada 4 semanas ó de 11,25 mg una vez cada 12 semanas. Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

En “el cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado de forma concomitante y tras la radioterapia” los datos clínicos con triptorelina han demostrado que la radioterapia seguida de privación androgénica a largo plazo es preferible a la radioterapia seguida de terapia de privación androgénica a corto plazo. La duración de la terapia de privación androgénica recomendada por las guías médicas para pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado que reciben radioterapia es de 2-3 años.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, no castrados quirúrgicamente, que reciben triptorelina y que son elegibles para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis androgénica, el tratamiento con triptorelina debe continuarse.

Los preparados Decapeptyl 3,75 mg y 11,25 mg sólo deben ser utilizados por médicos o personal médico.

El sitio de inyección debe modificarse periódicamente.

Endometriosis

En la endometriosis, el tratamiento es una inyección de Decapeptyl 3.75 mg una vez al mes (cada 4 semanas). Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

En las mujeres, el tratamiento comienza durante la fase folicular temprana. El tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses.

Infertilidad femenina

El régimen habitual se basa en la inyección intramuscular de un frasco ampolla de Decapeptyl 3,75 mg a partir del segundo día del ciclo.

La asociación con gonadotropinas se inicia después de la sensibilización hipofisiaria cuando los niveles en sangre de gonadotropinas y de estrógenos son consistentes con la regulación descendente de la hipófisis y supresión ovárica (generalmente alrededor del día 15 del ciclo).

Cáncer de mama

Una inyección intramuscular de Decapeptyl 3.75 mg cada 4 semanas en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa.

Triptorelina se debe iniciar tras finalizar la quimioterapia, una vez se ha confirmado el estado premenopáusico.

El tratamiento con triptorelina se debe iniciar al menos 6-8 semanas antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa. Antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa se deben haber administrado un mínimo de dos inyecciones de triptorelina (con un intervalo de 4 semanas entre inyecciones).

Pubertad precoz

Por lo general, una inyección intramuscular de Decapeptyl 3.75 mg cada cuatro semanas ó de 11,25 mg cada 12 semanas.

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Su médico decidirá cuándo debe interrumpirse el tratamiento (normalmente cuando tenga de 12 a 13 años, en el caso de niñas y a los 13-14 años en niños).

Control del tratamiento

Hombres: La eficacia del tratamiento puede controlarse determinando los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA) y la apreciación subjetiva (mejora de los síntomas, como problemas de micción, dolores por el cáncer, etc.). La testosterona puede dosificarse inmediatamente antes o después de la inyección.

Mujeres: Se debe descartar un embarazo antes de comenzar el tratamiento

Endometriosis

Es previsible una mejora de los síntomas (por ej.: dismenorrea, dispareunia, tenesmo, dolores pélvicos) durante el tratamiento. Ante la necesidad, el seguimiento terapéutico puede basarse en las constantes biológicas habituales (E2, progesterona).

La reproducción asistida

Se requieren exámenes biológicos y endocrinológicos regulares con controles de ultrasonido durante la reproducción asistida. En casos de estimulación ovárica excesiva, reduzca o interrumpa la ingesta de gonadotropinas

Cáncer de mama

Durante el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa, no se debe suspender la administración de triptorelina, a fin de evitar el efecto rebote de aumento de los estrógenos circulantes en mujeres premenopáusicas.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en combinación con otra hormonoterapia es de hasta 5 años.

Recomendaciones posológicas específicas

Niños/adolescentes: no se estudiaron la seguridad y eficacia de DECAPEPTYL en niños y adolescentes fuera de la indicación del tratamiento de pubertad precoz.

El tratamiento de niños con DECAPEPTYL debe estar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediatra o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

El tratamiento debe interrumpirse al alcanzar la edad fisiológica de la pubertad en niños y niñas y se recomienda que no se prosiga con el tratamiento en niñas con maduración ósea de más de 12-13 años. En niños, se dispone de datos limitados en referencia al momento óptimo de interrumpir el tratamiento en base a la edad ósea, no obstante, se recomienda su finalización en niños con una edad de maduración ósea de 13-14 años.

Pacientes de edad avanzada: No es necesaria una adaptación de la dosis en función de la edad. No existe ninguna indicación de este medicamento para las mujeres menopáusicas. Insuficiencia hepática y renal: no es necesaria ninguna adaptación de la posología para los pacientes con insuficiencia hepática y renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.1.12., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 02 de 2022 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora observa que hay diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas que no se pueden soslayar, entre las sales pamoato y acetato de triptorelina. Visto que el interesado no allega información con estudios de la sal pamoato en la indicación de reproducción asistida, no cabe extender las indicaciones ya aprobadas a la forma de acetato, a la forma de pamoato. Por consiguiente, la Sala no recomienda aprobar las indicaciones solicitadas en lo atinente a reproducción asistida.

Por tanto, la Sala recomienda aprobar las siguientes indicaciones:

Nuevas indicaciones:

En los hombres:

- Cáncer de próstata

Tratamiento del cáncer de próstata También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormonodependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia.

En las mujeres:

- Endometriosis
- Fibromas uterinos
- Cáncer de mama

Como tratamiento adyuvante, en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, del cáncer de mama en estadio inicial hormono-sensible en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se han confirmado premenopáusicas tras la finalización de la quimioterapia.

En los niños:

- Pubertad precoz central
- Tratamiento de pubertad precoz (inicio antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los niños).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la nueva dosificación / grupo etario así:

Nueva dosificación / grupo etario:

Cáncer de próstata

En cáncer de próstata la posología habitual es una inyección intramuscular única de Decapeptyl 3,75 mg una vez cada 4 semanas ó de 11,25 mg una vez cada 12 semanas. Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

En “el cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado de forma concomitante y tras la radioterapia” los datos clínicos con triptorelina han demostrado que la radioterapia seguida de privación androgénica a largo plazo es preferible a la radioterapia seguida de terapia de privación androgénica a corto plazo. La duración de la terapia de privación androgénica recomendada por las guías médicas para pacientes con cáncer de

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado que reciben radioterapia es de 2-3 años.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, no castrados quirúrgicamente, que reciben triptorelina y que son elegibles para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis androgénica, el tratamiento con triptorelina debe continuarse.

Los preparados Decapeptyl 3,75 mg y 11,25 mg sólo deben ser utilizados por médicos o personal médico.

El sitio de inyección debe modificarse periódicamente.

Endometriosis

En la endometriosis, el tratamiento es una inyección de Decapeptyl 3.75 mg una vez al mes (cada 4 semanas). Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

En las mujeres, el tratamiento comienza durante la fase folicular temprana. El tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses.

Cáncer de mama

Una inyección intramuscular de Decapeptyl 3.75 mg cada 4 semanas en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa.

Triptorelina se debe iniciar tras finalizar la quimioterapia, una vez se ha confirmado el estado premenopáusico.

El tratamiento con triptorelina se debe iniciar al menos 6-8 semanas antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa. Antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa se deben haber administrado un mínimo de dos inyecciones de triptorelina (con un intervalo de 4 semanas entre inyecciones).

Pubertad precoz

Por lo general, una inyección intramuscular de Decapeptyl 3.75 mg cada cuatro semanas ó de 11,25 mg cada 12 semanas.

Su médico decidirá cuándo debe interrumpirse el tratamiento (normalmente cuando tenga de 12 a 13 años, en el caso de niñas y a los 13-14 años en niños).

Control del tratamiento

Hombres: La eficacia del tratamiento puede controlarse determinando los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA) y la apreciación subjetiva (mejora de los síntomas, como problemas de micción, dolores por el cáncer, etc.). La testosterona puede dosificarse inmediatamente antes o después de la inyección.

Mujeres: Se debe descartar un embarazo antes de comenzar el tratamiento

Endometriosis

Es previsible una mejora de los síntomas (por ej.: dismenorrea, dispareunia, tenesmo, dolores pélvicos) durante el tratamiento. Ante la necesidad, el seguimiento

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



terapéutico puede basarse en las constantes biológicas habituales (E2, progesterona).

Cáncer de mama

Durante el tratamiento con el inhibidor de la aromatasas, no se debe suspender la administración de triptorelina, a fin de evitar el efecto rebote de aumento de los estrógenos circulantes en mujeres premenopáusicas.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en combinación con otra hormonoterapia es de hasta 5 años.

Recomendaciones posológicas específicas

Niños/adolescentes: no se estudiaron la seguridad y eficacia de DECAPEPTYL en niños y adolescentes fuera de la indicación del tratamiento de pubertad precoz.

El tratamiento de niños con DECAPEPTYL debe estar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediatra o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

El tratamiento debe interrumpirse al alcanzar la edad fisiológica de la pubertad en niños y niñas y se recomienda que no se prosiga con el tratamiento en niñas con maduración ósea de más de 12-13 años. En niños, se dispone de datos limitados en referencia al momento óptimo de interrumpir el tratamiento en base a la edad ósea, no obstante, se recomienda su finalización en niños con una edad de maduración ósea de 13-14 años.

Pacientes de edad avanzada: No es necesaria una adaptación de la dosis en función de la edad. No existe ninguna indicación de este medicamento para las mujeres menopáusicas.

Insuficiencia hepática y renal: no es necesaria ninguna adaptación de la posología para los pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto

3.4.1.5. INMUNOPRIN® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19942618
Radicado : 20211048669 / 20211177000
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Tecnofarma Colombia SAS

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Talidomida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Manejo de la reacción lepromatosa aguda (eritema nodoso leproso), enfermedad aftosa recurrente y síndrome de behcet. Alternativo en el tratamiento del mieloma múltiple como

Acta No. 02 de 2022 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



segunda o tercera línea de rescate como terapia única o combinada con melfalan o doxorubicina en el tratamiento de mieloma múltiple.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Teniendo en cuenta las características altamente teratogénicas del producto (categoría x), éste será de prescripción exclusiva por el especialista con firma de consentimiento informado sobre el uso de un sistema de contracepción seguro mientras se emplea el medicamento y su distribución se hará exclusivamente por el laboratorio. Hipersensibilidad al medicamento. Contraindicado absolutamente en el embarazo, mujeres en edad fértil, en pacientes que cursan o se sospechan patologías hematológicas como leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos. Precaución en pacientes que deben tener ánimo vigilante. La talidomida es teratogénica en humanos. Aumento en el riesgo de presentar tromboembolismo arterial, incluyendo infarto del miocardio y eventos cerebrovasculares en adición al riesgo de tromboembolismo venoso, ya establecido. Se deben tomar precauciones con el fin de minimizar los factores de riesgo para eventos tromboembólicos, tales como: fumar, hipertensión e hiperlipidemia. Riesgo de presentación de neoplasias hematológicas como leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos.

Advertencias y precauciones: antes de iniciar el tratamiento con talidomida se debe realizar serología para determinar el estado del virus de la hepatitis b. En caso que dicha serología diese un resultado positiva se recomienda consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de vhb. Se recomienda vacunación en pacientes seronegativos para hepatitis b. Los pacientes con antecedentes de infección viral deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas de reactivación viral. Antes de comenzar el tratamiento con talidomida y durante el tiempo que dure el mismo, se deberá evaluar a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas en enfermedad cardiopulmonar subyacente.

"dosificación de poblaciones especiales: la dosis inicial de talidomida para pacientes mayores de 75 años en el tratamiento del mieloma múltiple debe ser de 100 mg por día. La dosis inicial de melfalán en combinación con talidomida para el tratamiento el mieloma múltiple debe reducirse en un 50 % (0,1 mg/kg/día) en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina > 50 lm/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/ minuto) en pacientes mayores de 75 años. Los pacientes mayores de 75 años que se encuentren bajo tratamiento con talidomida y melfalán deben ser monitoreados estrictamente para la evaluación, seguimiento y tratamiento de efectos adversos serios relacionados al uso de los principios activos mencionados en este informe.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012076 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas indicaciones:

En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con ciclofosfamida (u otros alquilantes) y corticosteroide.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con bortezomib y prednisona (corticosteroide)

En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con carfilzomib y prednisona (corticosteroide)

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En combinación con daratumumab, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.4.1.11., 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:

Nuevas indicaciones:

En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con ciclofosfamida (u otros alquilantes) y corticosteroide.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con bortezomib y prednisona (corticosteroide)

En combinación con daratumumab, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

En combinación con melfalán y prednisona está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple no tratado de edad ≥ 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.

Manejo de la reacción lepromatosa aguda (eritema nodoso leproso), enfermedad aftosa recurrente y síndrome de behcet.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Teniendo en cuenta las características altamente teratogénicas del producto (categoría x), éste será de prescripción exclusiva por el especialista con firma de consentimiento informado sobre el uso de un sistema de contracepción seguro mientras se emplea el medicamento y su distribución se hará exclusivamente por el laboratorio. Hipersensibilidad al medicamento. Contraindicado absolutamente en el embarazo, mujeres en edad fértil, en pacientes que cursan o se sospechan patologías hematológicas como leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos. Precaución en pacientes que deben tener ánimo vigilante. La talidomida es teratogénica en humanos. Aumento en el riesgo de presentar tromboembolismo arterial, incluyendo infarto del miocardio y eventos cerebrovasculares en adición al riesgo de tromboembolismo venoso, ya establecido. Se deben tomar precauciones con el fin de minimizar los factores de riesgo para eventos tromboembólicos, tales como: fumar, hipertensión e hiperlipidemia. Riesgo de presentación de neoplasias hematológicas como leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos.

Advertencias y precauciones: antes de iniciar el tratamiento con talidomida se debe realizar serología para determinar el estado del virus de la hepatitis b. En caso que dicha serología diese un resultado positiva se recomienda consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de vhb. Se recomienda vacunación en pacientes seronegativos para hepatitis b. Los pacientes con antecedentes de infección viral deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas de reactivación viral. Antes de comenzar el tratamiento con talidomida y durante el tiempo que dure el mismo, se deberá evaluar

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas en enfermedad cardiopulmonar subyacente.

dosificación de poblaciones especiales: la dosis inicial de talidomida para pacientes mayores de 75 años en el tratamiento del mieloma múltiple debe ser de 100 mg por día. La dosis inicial de melfalán en combinación con talidomida para el tratamiento el mieloma múltiple debe reducirse en un 50 % (0,1 mg/kg/día) en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina > 50 lm/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/ minuto) en pacientes mayores de 75 años. Los pacientes mayores de 75 años que se encuentren bajo tratamiento con talidomida y melfalán deben ser monitoreados estrictamente para la evaluación, seguimiento y tratamiento de efectos adversos serios relacionados al uso de los principios activos mencionados en este informe.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado allegar el inserto y la información para prescribir ajustada al presente concepto para su evaluación.

Siendo las 16:00 del día 28 de enero de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB

SINDY PAOLA PULGARÍN MADRIGAL
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos (E).
Presidente (E). SEMNNIMB

Acta No. 02 de 2022 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018