



## COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 06 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 15, 16, 17, 18 y 19 DE MARZO DE 2021  
SESIÓN EXTRAORDINARIA 16 DE ABRIL DE 2021

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

#### DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

##### 1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 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:

Jorge Eliecer Olarte Caro  
Jesualdo Fuentes González  
Manuel José Martínez Orozco  
Mario Francisco Guerrero Pabón  
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez  
José Gilberto Orozco Díaz  
Kervis Asid Rodríguez Villanueva  
Kenny Cristian Díaz Bayona  
Marlene Gamboa Estrada  
Andrey Forero Espinosa  
Cristián Gómez Delgadillo  
Sindy Pahola Pulgarín Madrigal  
Edwin Leonardo López Ortega  
Guillermo José Pérez Blanco

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

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## 2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB

### 3. TEMAS A TRATAR 3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

#### 3.1.1 Medicamentos de síntesis

##### 3.1.1.1 IDELALISIB

Expediente : 20163257  
Radicado : 20191092126 / 20191190046 / 20201062125 / 20201221870  
Fecha : 25/11/2020  
Interesado : Laboratorios Franco Colombiano S.A.S.

Composición:

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

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

1. Idelalisib está indicado en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab) para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) así:
  - a. Que han recibido al menos un tratamiento anterior o bien,
  - b. Como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento
2. Linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.
3. Linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Antecedente de Necrólisis epidérmica tóxica

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

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

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

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

Se recomienda realizar un seguimiento clínico y analítico periódico para la detección de infecciones por CMV en pacientes con serología positiva para el CMV al inicio del

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con idelalisib o que tienen otra evidencia de antecedentes de infección por CMV. Se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con viremia por CMV que no presenten signos clínicos asociados de infección por CMV. En el caso de los pacientes que presenten pruebas de viremia por CMV y signos clínicos de infección por CMV, se debe considerar la interrupción del tratamiento con idelalisib hasta que se haya resuelto la infección.

Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos, se debe considerar la administración de tratamiento anticipado frente al CMV.

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

#### Neutropenia

Durante el tratamiento han surgido casos de neutropenia de grado 3 o 4, incluida neutropenia febril, en pacientes tratados con idelalisib. Se deben realizar recuentos sanguíneos en todos los pacientes al menos cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con idelalisib, y al menos semanalmente en los pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por mm<sup>3</sup>.

#### Hepatotoxicidad

En los ensayos clínicos con idelalisib se han observado elevaciones de la ALT y la AST de grados 3 y 4 (>5 veces el LSN). Se han notificado también casos de lesión hepatocelular, incluida la insuficiencia hepática. Los aumentos de las transaminasas hepáticas se observaron fundamentalmente durante las 12 primeras semanas de tratamiento, y revirtieron con la interrupción de la dosis del medicamento. De los pacientes que reanudaron el tratamiento con idelalisib a una dosis más baja, el 26 % presentaron recurrencia de la elevación de ALT/AST. El tratamiento con Idelalisib debe interrumpirse en caso de elevación de ALT/AST de grados 3 o 4 y se debe controlar la función hepática. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja una vez que los valores hayan retornado al grado 1 o inferior (ALT/AST  $\leq$  3 veces el LSN).

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

#### Diarrea/colitis

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

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



#### Neumonitis y neumonía organizada

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

#### Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

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

#### Inductores de CYP3A

La exposición a idelalisib se puede ver reducida cuando se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o la carbamazepina. Como una reducción de la concentración plasmática de idelalisib puede ocasionar una disminución de la eficacia, se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A

#### Sustratos de CYP3A

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A4. Por tanto, idelalisib tiene el potencial de interactuar con medicamentos metabolizados por CYP3A, lo que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas del otro medicamento.

Cuando se administra idelalisib de forma concomitante con otros medicamentos, se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4. Se debe evitar el tratamiento concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A con reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (p. ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafilo, midazolam, triazolam) y utilizar si es posible medicamentos alternativos menos sensibles a la inhibición por CYP3A4.

#### Insuficiencia hepática

Se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se espera que la exposición aumente en esta población, en particular en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática grave en los ensayos clínicos de idelalisib. Se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población.

#### Hepatitis crónica

No se ha estudiado idelalisib en pacientes con hepatitis crónica activa incluyendo hepatitis vírica. Se debe actuar con precaución cuando se administre Idelalisib en pacientes con hepatitis activa.

#### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento con idelalisib y durante el mes siguiente a su interrupción



Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera como segundo método anticonceptivo, ya que actualmente se desconoce si idelalisib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.

#### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idelalisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción

No se recomienda utilizar Idelalisib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

#### Lactancia

Se desconoce si idelalisib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Idelalisib.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos acerca del efecto de idelalisib sobre la fertilidad. Los estudios en animales sugieren la posibilidad de efectos perjudiciales de idelalisib sobre la fertilidad y el desarrollo fetal

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

#### Sobredosis

En caso de sobredosis, se deberá vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad

El tratamiento de la sobredosis de Idelalisib consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

#### Reacciones adversas:

##### Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas al medicamento notificadas con idelalisib solo o en combinación con un anticuerpo monoclonal anti- CD20 (rituximab u ofatumumab). Las reacciones adversas se enumeran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).



Reacción	Cualquier grado	Grado $\geq 3$
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infecciones (incluidas la neumonía por <i>Pneumocystis</i> )	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocitosis**	Muy frecuente	Frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Neumonitis	Frecuente	Frecuente
Neumonía organizada	Poco frecuente	Poco frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Diarrea/colitis	Muy frecuente	Muy frecuente
<i>Trastornos hepatobilíares</i>		
Aumento de las	Muy frecuente	Muy frecuente
Lesión hepatocelular	Frecuente	Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Exantema***	Muy frecuente	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara	Rara
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Aumento de los	Muy frecuente	Frecuente

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

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

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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Infecciones.

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

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

##### Exantema



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

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

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

Efecto de otros medicamentos sobre la farmacocinética de idelalisib Inductores de CYP3A  
En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 150 mg de idelalisib con rifampicina (un potente inductor de CYP3A) generaba una reducción de aproximadamente el 75 % en la AUCinf de idelalisib. Se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan o la carbamazepina, ya que esto puede ocasionar una disminución de la eficacia

Inhibidores de CYP3A/P-gp

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 400 mg de idelalisib con 400 mg una vez al día de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A, P-gp y BCRP) generaba un aumento del 26 % en la Cmax y un aumento del 79 % en la AUCinf de idelalisib.

No se considera necesario efectuar un ajuste inicial de la dosis de idelalisib cuando se administra con inhibidores de CYP3A/P-gp, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

Efecto de idelalisib sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Sustratos de CYP3A



El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A. En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de idelalisib con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) generaba un aumento de aproximadamente el 140 % en la Cmax y de alrededor del 440 % en la AUCinf del midazolam debido a la inhibición de CYP3A por GS-563117. La administración concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A puede aumentar sus exposiciones sistémicas y aumentar o prolongar su actividad terapéutica y sus reacciones adversas.

In vitro, la inhibición de CYP3A4 fue irreversible y se espera por tanto que se tarde varios días en regresar a una actividad enzimática normal después de interrumpir la administración de idelalisib.

En la Tabla se enumeran las posibles interacciones entre idelalisib y los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A (el aumento se indica como “↑”).

Esta lista no es exhaustiva y solo pretende servir de orientación. En general, se debe consultar la ficha técnica del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4.

<b>Medicamento</b>	<b>Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento</b>	<b>Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib</b>
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1</b>		
<b>Alfuzosina</b>	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con alfuzosina.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
<b>Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona</b>	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención las reacciones adversas (p. ej., depresión respiratoria, sedación).



<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona, quinidina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con amiodarona o quinidina.
Bepiridil, disopiramida, lidocaína	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
<b>ANTINEOPLÁSICOS</b>		
Inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Warfarina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina	↑ concentraciones séricas	Se deben vigilar los niveles de anticonvulsivantes.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Trazodona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo.
<b>ANTIGOTOSOS</b>		
Colchicina	↑ concentraciones séricas	Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
<b>ANTIHIPERTENSIVOS</b>		
Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>ANTINFECCIOSOS</b>		
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifabutina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis.
<b>INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC</b>		
Boceprevir, telaprevir	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS</b>		
Claritromicina, telitromicina	↑ concentraciones séricas	No se requiere ajuste de la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Se recomienda vigilancia clínica en los pacientes con CrCl <90 ml/min. En los pacientes con CrCl <60 ml/min, se deben considerar antibacterianos alternativos.  Se recomienda vigilancia clínica para la telitromicina.
<b>ANTIPSICÓTICOS/NEUROLEPTICOS</b>		
Quetiapina, pimozida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida.  Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA

Bosentano	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentano.
-----------	---------------------------	---

### ALCALOIDES ERGÓTICOS

Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
-------------------------------	---------------------------	---

### FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD

Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar
-----------	---------------------------	------------------------

### GLUCOCORTICOIDES

Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
Budesonida oral	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>INHIBIDORES DE LA HMG-C<sub>0</sub>A REDUCTASA</b>		
Lovastatina, simvastatina	↑ concentracion es séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina.
Atorvastatina	↑ concentracion es séricas	Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
<b>IMMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
<b>AGONISTA BETA INHALADO</b>		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA</b>		
Sildenafil	↑ concentraciones séricas	Para la hipertensión arterial pulmonar:
Tadalafil	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con sildenafil.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**Sustratos de CYP2C8**

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

Sustratos de enzimas inducibles (p. ej., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT). In vitro, idelalisib fue un inductor de varias enzimas y no se puede excluir un riesgo de menor exposición y por tanto disminución de la eficacia de los sustratos de enzimas inducibles como CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib



junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de estas enzimas (warfarina, fenitoína, S-mefenitoína).

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

150 mg por vía oral, dos veces al día.

La dosis recomendada de Idelalisib es de 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día. No obstante, su médico puede reducir esta dosis a 100 mg dos veces al día si experimenta ciertos efectos adversos

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

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

Modificación de la dosis

Elevación de las transaminasas hepáticas

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

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

Diarrea/colitis

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

Neumonitis

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de sospecha de neumonitis. Una vez resuelta la neumonitis y si resulta adecuado un nuevo tratamiento, se puede considerar

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la reanudación del tratamiento con dosis de 100 mg dos veces al día. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con Idelalisib en caso de neumonitis sintomática moderada o grave, o neumonía organizada

**Exantema**

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

**Neutropenia**

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en los pacientes mientras su recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea inferior a 500 por mm<sup>3</sup>. Se debe realizar RAN al menos semanalmente hasta que el RAN sea ≥500 por mm<sup>3</sup> cuando se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día

RAN 1.000 a <1.500/mm <sup>3</sup>	RAN 500 a <1.000/mm <sup>3</sup>	RAN <500/mm <sup>3</sup>
Mantener el Idelalisib.	Mantener el Idelalisib.  Realizar el RAN al semanalmente.	Interrumpir el Idelalisib.  Realizar el RAN al semanalmente hasta ≥500/mm <sup>3</sup> y, a puede reanudar el con Idelalisib en dosis dos veces al día.

**Poblaciones especiales de pacientes**

**Pacientes de edad avanzada**

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

**Insuficiencia renal**

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

**Insuficiencia hepática**

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

No hay datos suficientes para realizar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave.

Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población y se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

**Población pediátrica**

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

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Forma de administración

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

#### Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012726 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.4, la Sala encuentra que al efectuar el balance riesgo-beneficio del producto de la referencia en las indicaciones “en combinación con ofatumumab para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)”, “linfoma no Hodgkin de células B folicular cuando la enfermedad ha regresado después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores” y “linfoma linfocítico pequeño cuando la enfermedad regresa después del tratamiento con al menos dos medicamentos anteriores”, la evidencia clínica indica eficacia en variables de carácter subrogado, con un perfil de eventos adversos frecuentes que incluye casos severos y fatales, lo que impide establecer un balance beneficio-riesgo favorable en estas indicaciones, por tanto, recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

#### Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Idelalisib

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Idelalisib

#### Forma farmacéutica: Tableta recubierta

#### Indicaciones:

Idelalisib está indicado en combinación con rituximab para el tratamiento de los pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) en recaída así:

- Que han recibido al menos un tratamiento anterior o bien,
- Como tratamiento de primera línea en presencia de delección en 17p o mutación de TP53 en pacientes que no son adecuados para recibir ningún otro tratamiento.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Antecedente de necrólisis epidérmica tóxica

#### Precauciones y advertencias:

#### Infecciones graves:

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



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

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

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

Si se considera que los beneficios de reanudar el tratamiento con idelalisib son superiores a los riesgos, se debe considerar la administración de tratamiento anticipado frente al CMV.

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

#### Neutropenia:

Durante el tratamiento han surgido casos de neutropenia de grado 3 o 4, incluida neutropenia febril, en pacientes tratados con idelalisib. Se deben realizar recuentos sanguíneos en todos los pacientes al menos cada 2 semanas durante los primeros 6 meses de tratamiento con idelalisib, y al menos semanalmente en los pacientes mientras el RAN sea inferior a 1.000 por mm<sup>3</sup>.

#### Hepatotoxicidad:

En los ensayos clínicos con idelalisib se han observado elevaciones de la ALT y la AST de grados 3 y 4 (>5 veces el LSN). Se han notificado también casos de lesión hepatocelular, incluida la insuficiencia hepática. Los aumentos de las transaminasas hepáticas se observaron fundamentalmente durante las 12 primeras semanas de tratamiento, y revirtieron con la interrupción de la dosis del medicamento. De los pacientes que reanudaron el tratamiento con idelalisib a una dosis más baja, el 26 % presentaron recurrencia de la elevación de ALT/AST. El tratamiento con Idelalisib

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe interrumpirse en caso de elevación de ALT/AST de grados 3 o 4 y se debe controlar la función hepática. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja una vez que los valores hayan retornado al grado 1 o inferior (ALT/AST  $\leq$  3 veces el LSN).

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

#### Diarrea/colitis:

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

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

#### Neumonitis y neumonía organizada:

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

#### Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica:

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

#### Inductores de CYP3A:

La exposición a idelalisib se puede ver reducida cuando se administra de forma concomitante con inductores de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o la carbamazepina. Como una reducción de la concentración plasmática de idelalisib puede ocasionar una disminución de la eficacia, se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A

#### Sustratos de CYP3A:

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A4. Por tanto, idelalisib tiene el potencial de interactuar con medicamentos metabolizados por CYP3A, lo que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones séricas del otro medicamento.



**Cuando se administra idelalisib de forma concomitante con otros medicamentos, se debe consultar la ficha técnica o resumen de las características del producto del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4. Se debe evitar el tratamiento concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A con reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (p. ej. alfuzosina, amiodarona, cisaprida, pimozida, quinidina, ergotamina, dihidroergotamina, quetiapina, lovastatina, simvastatina, sildenafil, midazolam, triazolam) y utilizar si es posible medicamentos alternativos menos sensibles a la inhibición por CYP3A4.**

#### **Insuficiencia hepática:**

**Se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas en pacientes con insuficiencia hepática, ya que se espera que la exposición aumente en esta población, en particular en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se incluyeron pacientes con insuficiencia hepática grave en los ensayos clínicos de idelalisib. Se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población.**

#### **Hepatitis crónica:**

**No se ha estudiado idelalisib en pacientes con hepatitis crónica activa incluyendo hepatitis vírica. Se debe actuar con precaución cuando se administre Idelalisib en pacientes con hepatitis activa.**

#### **Mujeres en edad fértil:**

**Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos muy efectivos durante el tratamiento con idelalisib y durante el mes siguiente a su interrupción**

**Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben añadir un método de barrera como segundo método anticonceptivo, ya que actualmente se desconoce si idelalisib puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.**

#### **Embarazo:**

**No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de idelalisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción**

**No se recomienda utilizar Idelalisib durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.**

#### **Lactancia:**

**Se desconoce si idelalisib y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.**

**Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Idelalisib.**

#### **Fertilidad:**

**No se dispone de datos en humanos acerca del efecto de idelalisib sobre la fertilidad. Los estudios en animales sugieren la posibilidad de efectos perjudiciales de idelalisib sobre la fertilidad y el desarrollo fetal**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

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

**Sobredosis:**

En caso de sobredosis, se deberá vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad

El tratamiento de la sobredosis de Idelalisib consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente.

**Reacciones adversas:****Tabla de reacciones adversas:**

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas al medicamento notificadas con idelalisib solo o en combinación con un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u ofatumumab). Las reacciones adversas se enumeran por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Reacción	Cualquier grado	Grado $\geq 3$
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infecciones (incluidas la neumonía por <i>Pneumocystis</i> )	Muy frecuentes	Muy frecuentes
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Neutropenia	Muy frecuente	Muy frecuente
Linfocitosis**	Muy frecuente	Frecuente
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Neumonitis	Frecuente	Frecuente
Neumonía organizada	Poco frecuente	Poco frecuente
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Diarrea/colitis	Muy frecuente	Muy frecuente
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Aumento de las	Muy frecuente	Muy frecuente
Lesión hepatocelular	Frecuente	Frecuente
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Exantema***	Muy frecuente	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	Rara	Rara
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Pirexia	Muy frecuente	Frecuente
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Aumento de los	Muy frecuente	Frecuente

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

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



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

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

##### Infecciones.

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

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

##### Exantema.

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

##### Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

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

##### Notificación de sospechas de reacciones adversas.

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

##### Interacciones:

Idelalisib se metaboliza principalmente a través de una aldehído oxidasa y, en menor grado, de CYP3A y una glucuronidación (UGT1A4). Su principal metabolito es GS-



563117, que carece de actividad farmacológica. Idelalisib y GS-563117 son sustratos de P-gp y BCRP.

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

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 150 mg de idelalisib con rifampicina (un potente inductor de CYP3A) generaba una reducción de aproximadamente el 75 % en la AUC<sub>inf</sub> de idelalisib. Se debe evitar la administración concomitante de Idelalisib con inductores moderados o potentes de CYP3A como la rifampicina, la fenitoína, la hierba de San Juan o la carbamazepina, ya que esto puede ocasionar una disminución de la eficacia

**Inhibidores de CYP3A/P-gp:**

En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de una dosis única de 400 mg de idelalisib con 400 mg una vez al día de ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A, P-gp y BCRP) generaba un aumento del 26 % en la C<sub>max</sub> y un aumento del 79 % en la AUC<sub>inf</sub> de idelalisib.

No se considera necesario efectuar un ajuste inicial de la dosis de idelalisib cuando se administra con inhibidores de CYP3A/P-gp, pero se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.

**Efecto de idelalisib sobre la farmacocinética de otros medicamentos:**

**Sustratos de CYP3A:**

El principal metabolito de idelalisib, GS-563117, es un potente inhibidor de CYP3A. En un ensayo clínico de interacciones medicamentosas se constató que la administración concomitante de idelalisib con midazolam (un sustrato sensible de CYP3A) generaba un aumento de aproximadamente el 140 % en la C<sub>max</sub> y de alrededor del 440 % en la AUC<sub>inf</sub> del midazolam debido a la inhibición de CYP3A por GS-563117. La administración concomitante de idelalisib con sustratos de CYP3A puede aumentar sus exposiciones sistémicas y aumentar o prolongar su actividad terapéutica y sus reacciones adversas.

In vitro, la inhibición de CYP3A4 fue irreversible y se espera por tanto que se tarde varios días en regresar a una actividad enzimática normal después de interrumpir la administración de idelalisib.

En la Tabla se enumeran las posibles interacciones entre idelalisib y los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A (el aumento se indica como “↑”).

Esta lista no es exhaustiva y solo pretende servir de orientación. En general, se debe consultar la ficha técnica del otro medicamento para conocer las recomendaciones acerca de la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4.



Medicamento	Efecto esperado de idelalisib sobre los niveles del medicamento	Recomendación clínica para su administración concomitante con idelalisib
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA 1</b>		
Alfuzosina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con alfuzosina.
<b>ANALGÉSICOS</b>		
Fentanilo, alfentanilo, metadona, buprenorfina/naloxona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención las reacciones adversas (p. ej., depresión respiratoria, sedación).
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona, quinidina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con amiodarona o quinidina.
Bepiridil, disopiramida, lidocaína	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>ANTINEOPLÁSICOS</b>		
Inhibidores de la tirosina quinasa como dasatinib y nilotinib, también vincristina y vinblastina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar con atención la tolerancia a estos antineoplásicos.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Warfarina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilar el cociente internacional normalizado (INR) durante la administración concomitante y después de interrumpir el tratamiento con idelalisib.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Carbamazepina	↑ concentraciones séricas	Se deben vigilar los niveles de anticonvulsivantes.
<b>ANTIDEPRESIVOS</b>		
Trazodona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda un cuidadoso ajuste de la dosis del antidepresivo y vigilar la respuesta al mismo.
<b>ANTIGOTOSOS</b>		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colchicina	↑ concentraciones séricas	Se pueden requerir reducciones de la dosis de colchicina. No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con colchicina a pacientes con insuficiencia renal o hepática.
<b>ANTIHIPERTENSIVOS</b>		
Amlodipino, diltiazem, felodipino, nifedipino, nicardipino	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica del efecto terapéutico y de las reacciones adversas.
<b>ANTINFECCIOSOS</b>		
<b>ANTIFÚNGICOS</b>		
Ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifabutina	↑ concentraciones séricas	Se recomienda aumentar la vigilancia de las reacciones adversas asociadas a rifabutina, entre ellas neutropenia y uveítis.
<b>INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC</b>		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Boceprevir, telaprevir	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
<b>ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS</b>		
Claritromicina, telitromicina	↑ concentraciones séricas	No se requiere ajuste de la dosis de claritromicina en los pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CrCl] 60-90 ml/min). Se recomienda vigilancia clínica en los pacientes con CrCl <90 ml/min. En los pacientes con CrCl <60 ml/min, se deben considerar antibacterianos alternativos.  Se recomienda vigilancia clínica para la telitromicina.
<b>ANTIPSICÓTICOS/NEUROLEPTICOS</b>		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Quetiapina, pimozida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con quetiapina o pimozida.  Pueden considerarse medicamentos alternativos, como la olanzapina.
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA</b>		
Bosentano	↑ concentraciones séricas	Hay que actuar con precaución y observar estrechamente a los pacientes en busca de toxicidad relacionada con bosentano.
<b>ALCALOIDES ERGÓTICOS</b>		
Ergotamina, dihidroergotamina	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con ergotamina o dihidroergotamina.
<b>FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD</b>		
Cisaprida	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar
<b>GLUCOCORTICOIDES</b>		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Corticosteroides inhalados/nasales: Budesonida, fluticasona	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica.
Budesonida oral	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia clínica en busca de un aumento de los signos/síntomas de los efectos de los corticosteroides.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>		
Lovastatina, simvastatina	↑ concentraciónes séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con lovastatina o simvastatina.
Atorvastatina	↑ concentraciónes séricas	Se recomienda vigilancia clínica y se puede considerar una dosis inicial más baja de atorvastatina. Alternativamente, se puede considerar el cambio a pravastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
<b>IMMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina, sirolimus, tacrolimus	↑ concentraciones séricas	Se recomienda vigilancia terapéutica.
<b>AGONISTA BETA INHALADO</b>		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Salmeterol	↑ concentraciones séricas	No se recomienda la administración concomitante de salmeterol e idelalisib. La combinación puede ocasionar un mayor riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares asociados al salmeterol, entre ellos prolongación del QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
<b>INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA</b>		
Sildenafil	↑ concentraciones séricas	Para la hipertensión arterial pulmonar:
Tadalafil	↑ concentraciones séricas	No se debe administrar idelalisib de forma concomitante con sildenafil.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

**Sustratos de CYP2C8:**

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

Sustratos de enzimas inducibles (p. ej., CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT). In vitro, idelalisib fue un inductor de varias enzimas y no se puede excluir un riesgo de menor exposición y por tanto disminución de la eficacia de los sustratos de enzimas



inducibles como CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6 y UGT. Se recomienda precaución si se utiliza Idelalisib junto con medicamentos con índices terapéuticos estrechos que son sustratos de estas enzimas (warfarina, fenitoína, S-mefenitoína).

**Sustratos de BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y P-gp:**

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

**Vía de administración: Oral**

**Dosificación y Grupo etario:**

**150 mg por vía oral, dos veces al día.**

La dosis recomendada de Idelalisib es de 150 mg, administrados por vía oral dos veces al día. No obstante, su médico puede reducir esta dosis a 100 mg dos veces al día si experimenta ciertos efectos adversos

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

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

**Modificación de la dosis:**

**Elevación de las transaminasas hepáticas:**

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

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

**Diarrea/colitis:**

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en caso de diarrea/colitis de grado 3 ó 4. Una vez que la diarrea/colitis haya retornado al grado 1 ó inferior, se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día. Si la diarrea/colitis no



recurre, la dosis se puede incrementar de nuevo a 150 mg dos veces al día según el criterio del médico responsable del tratamiento.

**Neumonitis:**

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

**Exantema:**

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

**Neutropenia:**

Se debe interrumpir el tratamiento con Idelalisib en los pacientes mientras su recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea inferior a 500 por mm<sup>3</sup>. Se debe realizar RAN al menos semanalmente hasta que el RAN sea ≥500 por mm<sup>3</sup> cuando se puede reanudar el tratamiento en dosis de 100 mg dos veces al día

RAN 1.000 a <1.500/mm <sup>3</sup>	RAN 500 a <1.000/mm <sup>3</sup>	RAN <500/mm <sup>3</sup>
Mantener el Idelalisib.	Mantener el Idelalisib.  Realizar el RAN al semanalmente.	Interrumpir el Idelalisib.  Realizar el RAN al semanalmente hasta ≥500/mm <sup>3</sup> y, a puede reanudar el con Idelalisib en dosis dos veces al día.

**Poblaciones especiales de pacientes:**

**Pacientes de edad avanzada:**

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

**Insuficiencia renal:**

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

**Insuficiencia hepática:**

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



**No hay datos suficientes para realizar recomendaciones posológicas para pacientes con insuficiencia hepática grave.**

**Por tanto, se recomienda precaución cuando se administre Idelalisib en esta población y se recomienda intensificar la vigilancia de las reacciones adversas.**

**Población pediátrica:**

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

**Forma de administración:**

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

**Condición de venta: Venta con fórmula médica.**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

**En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, debe allegarlo en la etapa de registros sanitarios adaptándose a las recomendaciones hechas al producto en el acto administrativo.**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el estudio de bioequivalencia para el producto Idelalisib 150 mg tabletas recubiertas fabricado por Abbott Laboratorios de Colombia frente al producto de la referencia Zidelig 150 mg de Gilead Sciences Ltd.**

**La Sala llama la atención que el mismo titular presentó trámite de evaluación farmacológica para el mismo principio activo, igual forma farmacéutica bajo los radicados No. 20201066372 y 20201066377 con la propuesta de nombre comercial "DIENDO®". Se recuerda al interesado que el parágrafo 1° del artículo 78 del Decreto 677 de 1995 establece que: *"No se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular."***

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

**3.1.1.2 RINVOQ™**

Expediente : 20193559  
Radicado : 20201226715  
Fecha : 01/12/2020  
Interesado : AbbVie S.A.S

**Composición:**

**Cada tableta de liberación prolongada contiene 15mg de Upadacitinib en base anhidra.**

**Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada**

**Indicaciones:**

**Artritis psoriásica**

**RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con artritis psoriásica activa.**

**RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con DMARD no biológicos.**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Espondilitis Anquilosante

RINVOQ está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Lista de excipientes

- Tuberculosis (TB) activa o infecciones graves activas
- Insuficiencia hepática grave
- Embarazo

#### Precauciones y Advertencias:

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Infecciones serias

Se han informado infecciones serias y a veces mortales en pacientes que reciben RINVOQ. Las infecciones serias más frecuentes informadas por el uso de RINVOQ incluyeron neumonía y celulitis (véase REACCIONES ADVERSAS). Entre las infecciones oportunistas, la tuberculosis, el herpes zóster multidermatomal, la candidiasis oral/esofágica y la criptococosis se reportaron con RINVOQ.

Evite el uso de RINVOQ en pacientes con una infección activa y seria, incluidas las infecciones localizadas. Considere los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar RINVOQ en los pacientes:

- con infección crónica o recurrente
- que han sido expuestos a tuberculosis
- con antecedentes de infección oportunista o seria
- que han residido en o viajado a áreas de tuberculosis endémica o micosis endémica o
- con condiciones subyacentes que pueden predisponerlos a infección.

Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes para descartar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con RINVOQ. Interrumpir RINVOQ si un paciente desarrolla una infección oportunista o seria. Un paciente que desarrolle una nueva infección durante el tratamiento con RINVOQ debe someterse a una prueba diagnóstica rápida y completa adecuada para un paciente inmunocomprometido; debe iniciarse una terapia antimicrobiana adecuada, se debe monitorear de cerca al paciente y se debe interrumpir RINVOQ si el paciente no está respondiendo a la terapia antimicrobiana. RINVOQ puede reanudarse una vez que se controla la infección.

#### Tuberculosis

Se debe analizar a los pacientes para detectar tuberculosis (TB) antes de iniciar la terapia con RINVOQ. RINVOQ no se debe administrar a pacientes con TB activa. Se debe considerar la terapia anti-TB antes de iniciar RINVOQ en pacientes con tuberculosis latente no tratada previamente.

Se recomienda consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de TB para ayudar a decidir si iniciar la terapia anti-TB es adecuado para un paciente individual.

Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas de TB, incluso los pacientes con resultado negativo en las pruebas de infección latente de TB antes de iniciar la terapia.

#### Reactivación viral

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se informó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster), en estudios clínicos (véase REACCIONES ADVERSAS). Si un paciente desarrolla herpes zóster, considere interrumpir temporalmente RINVOQ hasta que el episodio se resuelva.

La detección de la hepatitis viral y el monitoreo de la reactivación deben realizarse de acuerdo con las directrices clínicas antes de iniciar y durante la terapia con RINVOQ. Los pacientes que resultaron positivos para el anticuerpo de la hepatitis C y el ARN del virus de la hepatitis C se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes que resultaron positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B o el ADN del virus de la hepatitis B se excluyeron de los estudios clínicos. Si se detecta ADN del virus de la hepatitis B durante la administración de RINVOQ, se debe consultar a un hepatólogo.

#### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ. Antes de iniciar RINVOQ, se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

#### Malignidad

El riesgo de malignidades, incluyendo linfoma, aumenta en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de malignidades, incluido linfoma. Se desconoce el efecto de la terapia con RINVOQ en las malignidades.

Se observaron malignidades en los estudios clínicos de RINVOQ (véase REACCIONES ADVERSAS). Considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con RINVOQ antes de iniciar la terapia en pacientes con malignidad conocida que no sea cáncer de piel no melanoma tratado con éxito (NMSC, por sus siglas en inglés) o al considerar la continuación de RINVOQ en pacientes que desarrollen una malignidad.

#### Cáncer de piel no melanoma

Se han informado casos de NMSC en pacientes tratados con RINVOQ. Se recomienda realizar exámenes periódicos de piel para todos los pacientes con riesgo incrementado de cáncer de piel.

#### Tromboembolismo venoso

Se han notificado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben inhibidores de JAK, incluido RINVOQ. Si se presentan características clínicas de TVP / EP, los pacientes deben ser evaluados de inmediato, seguido de un tratamiento adecuado. Algunos de estos eventos pueden ser graves y conducir a la muerte.

#### Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC <500 células/mm<sup>3</sup> en los estudios clínicos de RINVOQ. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.



Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a  $<8$  g/dL. La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. El tratamiento no debe iniciarse o debe interrumpirse temporalmente en pacientes que cumplan con los criterios descritos en la tabla 1 (véase DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).

#### Lípidos

El tratamiento con RINVOQ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) (véase REACCIONES ADVERSAS).

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas.

No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Se debe monitorear a los pacientes 12 semanas después del inicio del tratamiento y a partir de entonces de acuerdo con las directrices clínicas internacionales para la hiperlipidemia.

#### Elevaciones de las enzimas hepáticas

El tratamiento con RINVOQ se asoció a una incidencia aumentada de elevación de las enzimas hepáticas en comparación con placebo.

Evaluar en la visita basal y a partir de entonces según el manejo rutinario del paciente. Se recomienda la investigación oportuna de la causa de la elevación de las enzimas hepáticas para identificar posibles casos de lesión hepática inducida por medicamentos.

Si se observan aumentos en la ALT o AST durante el manejo rutinario del paciente y se sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos, deberá interrumpirse RINVOQ hasta que se excluya este diagnóstico.

#### Productos medicinales inmunodepresores

La combinación con otros inmunodepresores potentes tales como azatioprina, ciclosporina, tacrolimus y FARMES biológicos u otros inhibidores de la cinasa Janus (JAK) no se ha evaluado en estudios clínicos y no se recomienda debido a que no se puede excluir el riesgo de inmunosupresión aditiva.

#### Perforaciones gastrointestinales

Se han informado eventos de perforación gastrointestinal en los estudios clínicos con RINVOQ, aunque no se conoce el papel de la inhibición de JAK en éstos. En dichos estudios, muchos pacientes con artritis reumatoide estaban recibiendo terapia de base con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Resumen tabulado de reacciones adversas

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un total de 4443 pacientes con artritis reumatoide recibió tratamiento con upadacitinib en estudios clínicos que representaban 5263 años-paciente de exposición, de los cuales 2972 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año. En los estudios de fase 3, 2630 pacientes recibieron al menos una dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 1607 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron tres estudios controlados con placebo (1035 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 1042 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo por hasta 12-14 semanas después del inicio del tratamiento.

La frecuencia de las reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención: muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ). Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos no deseados se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento**

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfoquinasa en sangre (CPK) ALT aumentado AST aumentado Aumento de peso	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior.			
** El herpes simple incluye el herpes oral			

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Reacciones adversas específicas

### *Infecciones*

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX.

La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 1.2 % en comparación con el 0.6 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección seria durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 %, en comparación con el 0.4 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones serias para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 3.8 eventos por cada 100 años-paciente. Las infecciones serias reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía y celulitis. La tasa de infecciones serias se mantuvo estable con exposición a largo plazo.

### *Tuberculosis*

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, no se informaron casos activos de tuberculosis en ningún grupo de tratamiento. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos durante 12/14 semanas ni en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg ni en el grupo con MTX. La tasa global a largo plazo de tuberculosis activa para el grupo de RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.1 eventos por cada 100 años-paciente.

### *Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)*

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de infecciones oportunistas durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.5 % en comparación con el 0.3 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, no hubo casos de infección oportunista durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de infecciones oportunistas para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 eventos por cada 100 años-paciente.

### *Malignidad*

En los estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue <0.1 % en comparación con <0.1 % en el grupo con placebo.

En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg fue del 0.6 % en comparación con el 0.2 % en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad excluyendo el NMSC para el grupo con RINVOQ 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 0.8 por 100 años de paciente.

### *Perforaciones gastrointestinales*

En estudios clínicos controlados con placebo con FARMES de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQ 15 mg fue del 0.2 % en comparación con el 0 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia



con RINVOQ 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

#### *Trombosis*

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, hubo dos (0.2 %) eventos de trombosis venosa (embolia pulmonar o trombosis venosa profunda) en el grupo con RINVOQ 15 mg en comparación con un evento (0.1 %) en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, hubo un evento de VTE (0.2 %) durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ 15 mg y no hubo eventos en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de VTE para el grupo con RINVOQ 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.6 por cada 100 años-paciente.

#### *Elevaciones de las transaminasas hepáticas*

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1 % y 1.5 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con 1.5 % y 0.7 %, respectivamente, de los pacientes tratados con placebo.

La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8 % y el 0.4 % de los pacientes tratados con RINVOQ 15 mg, en comparación con el 1.9 % y el 0.9 %, respectivamente, de los pacientes tratados con MTX. El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

#### *Elevaciones de lípidos*

El tratamiento con RINVOQ 15 mg se asoció con aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, los triglicéridos, el colesterol LDL y el colesterol HDL. Las elevaciones en el colesterol LDL y HDL alcanzaron su punto máximo en la Semana 8 y permanecieron estables a partir de entonces. En estudios controlados, hasta por 12/14 semanas, los cambios con respecto al valor basal de los parámetros de lípidos en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg se resumen a continuación:

- la media en el colesterol LDL aumentó en 0.38 mmol/L.
- la media en el colesterol HDL aumentó en 0.21 mmol/L.
- la media de la relación LDL/HDL permaneció estable.
- la media en los triglicéridos aumentó en 0.15 mmol/L.

#### *Elevaciones de la creatina-fosfoquinasa*

En los estudios controlados con placebo con FARMES de base, durante 12/14 semanas, se observaron aumentos en los valores de la creatina-fosfoquinasa (CPK). Se informaron casos de elevaciones de CPK  $> 5$  veces el ULN en el 1.0 % y el 0.3 % de los pacientes durante 12/14 semanas en los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de las elevaciones  $> 5$  veces el ULN fueron transitorias y no requirieron discontinuación del tratamiento. Los valores medios de CPK se incrementaron en 4 semanas y luego permanecieron estables en el valor incrementado a partir de entonces, incluso con terapia extendida.

#### *Neutropenia*

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y  $<0.1$  % de los pacientes de los grupos con RINVOQ



15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <1000 células/mm<sup>3</sup>. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

#### *Linfopenia*

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm<sup>3</sup> en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ 15 mg y placebo, respectivamente. Se debe realizar seguimiento de conteo de neutrófilos.

#### *Anemia*

En estudios controlados con placebo con FARMES de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/dL en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ 15 mg como en el grupo con placebo. Se debe realizar seguimiento de marcadores de anemia.

#### *Artritis psoriásica*

Un total de 1827 pacientes con artritis psoriásica fueron tratados con upadacitinib en estudios clínicos que representan 1639.2 años-paciente de exposición, de los cuales 722 estuvieron expuestos a upadacitinib durante al menos un año.

En los estudios de fase 3, 907 pacientes recibieron al menos 1 dosis de RINVOQ 15 mg, de los cuales 359 estuvieron expuestos durante al menos un año.

Se integraron dos estudios controlados con placebo (640 pacientes con RINVOQ 15 mg una vez al día y 635 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de RINVOQ 15 mg en comparación con placebo hasta 24 semanas después del inicio del tratamiento.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. Durante el período de 24 semanas controlado con placebo, las frecuencias de herpes zóster y de herpes simple fueron >1% (1.1% y 1.4%, respectivamente) con RINVOQ 15 mg y 0.8% y 1.3%, respectivamente, con placebo. También se observó una mayor incidencia de acné y bronquitis en pacientes tratados con RINVOQ 15 mg (1.3% y 3.9%, respectivamente) en comparación con placebo (0.3% y 2.7%, respectivamente).

#### *Espondilitis anquilosante*

Un total de 182 pacientes con espondilitis anquilosante fueron tratados con RINVOQ 15 mg en el estudio clínico, lo que representa 237.6 años-paciente de exposición, de los cuales 160 estuvieron expuestos a RINVOQ 15 mg durante al menos un año.

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis anquilosante activa tratados con RINVOQ 15 mg fue consistente con el perfil de seguridad observado en los pacientes con artritis reumatoide. No se identificaron nuevos hallazgos de seguridad.

#### Interacciones:

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

#### Inhibidores fuertes del CYP3A4

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A4 (como ketoconazol) (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). RINVOQ

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A4.

#### Inductores fuertes de la CYP3A4

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4 (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A4.

#### Poblaciones Especiales:

##### Dosificación en poblaciones especiales

##### Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVOQ en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

##### Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No se ha estudiado el uso de RINVOQ en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

##### Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

##### Vía de administración: Oral

##### Dosificación y grupo etario:

#### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

##### Dosificación recomendada

##### Artritis reumatoide

La dosis recomendada de RINVOQ es de 15 mg una vez al día.

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros FARMES sintéticos convencionales.

##### Artritis psoriásica

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

RINVOQ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con DMARD no biológicos.

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada de RINVOQ es 15 mg una vez al día.

### Administración

Los comprimidos de RINVOQ deben tomarse por vía oral con o sin alimentos.

Los comprimidos de RINVOQ deben tragarse enteros.

RINVOQ no se debe partir, triturar ni masticar.

### Dosis olvidada

Si se olvida una dosis de RINVOQ, debe tomarse tan pronto como sea posible. La dosis subsiguiente debe tomarse a la hora programada regularmente.

### Interrupción de la dosis

Se recomienda que RINVOQ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC, por sus siglas en inglés) inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) inferior a 1000 células/mm<sup>3</sup> o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS).

El tratamiento con RINVOQ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm <sup>3</sup> y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm <sup>3</sup> y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

### Dosificación en poblaciones especiales

#### Pediatría



Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de RINVO en niños y adolescentes de 0 a menos de 18 años de edad. No hay información disponible.

#### Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. De los 1827 pacientes tratados en los dos estudios clínicos de fase 3 de artritis psoriásica, un total de 247 pacientes tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales, incluidas las infecciones serias, en los ancianos.

#### Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. No se ha estudiado el uso de RINVO en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal. No se espera que la hemodiálisis tenga un efecto de interés clínico en las exposiciones plasmáticas a upadacitinib debido a la importante contribución del aclaramiento no renal en la eliminación total de upadacitinib (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

#### Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). Upadacitinib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). (véase PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

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 con fines diferentes a la obtención de registro sanitario
- Inseto versión CCDS 05200520, mayo 2020.allegado mediante radicado No. 20201226715
- Información para prescribir versión CCDS 05200520, mayo 2020.allegado mediante radicado No. 20201226715

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que dado que existen alternativas terapéuticas para las dos indicaciones solicitadas (artritis psoriásica y espondilitis anquilosante), que son condiciones de salud crónicas que requieren tratamiento prolongado, el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales frente a comparadores activos con mayor tiempo de seguimiento, pues 24 semanas son insuficientes para establecer un balance beneficio-riesgo en estas patologías. Así mismo, la Sala considera que las indicaciones deben reflejar con precisión las condiciones clínicas de refractariedad e intolerancia de los pacientes que han sido incluidos en los estudios clínicos que sirven de soporte para solicitar la evaluación farmacológica.

### 3.1.1.3 VERZENIO

Expediente : 20172706  
Radicado : 20191225417 / 20201235131  
Fecha : 9/12/2020

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abemaciclib.

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abemaciclib.

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Abemaciclib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

VERZENIO está indicado:

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y Advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de uso

Diarrea

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

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

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

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



VERZENIO hasta que la toxicidad se resuelva a Grado  $\leq 1$ , y entonces reanudar la administración de VERZENIO a la siguiente dosis más baja.

#### Neutropenia

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron VERZENIO solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado  $\geq 3$  en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado  $\geq 3$  fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado  $\geq 3$  en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1.

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

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

#### Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/Neumonitis

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

#### Hepatotoxicidad

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

En MONARCH 3, en el caso de los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa con incremento de Grado  $\geq 3$  en ALT, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un Grado  $<3$  fue de 14 días. En MONARCH 2, en el caso de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant con incremento de Grado  $\geq 3$  en ALT, la mediana del tiempo transcurrido

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

#### Tromboembolismo Venoso

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

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

#### Toxicidad Embrío-Fetal

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

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

#### Reacciones adversas:

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

- Diarrea.
- Neutropenia.
- Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis.
- Hepatotoxicidad.
- Tromboembolia venosa.

#### Experiencia en los estudios clínicos

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

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

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

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

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

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



respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis.

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

Tabla 8: Reacciones Adversas  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Anastrozol o Letrozol y  $\geq 2\%$  Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados s %	Grad o 3 %	Grad o 4 %	Todos los Grados s %	Grad o 3 %	Grad o 4 %
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>						
Infecciones <sup>a</sup>	39	4	<1	29	2	<1
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>						
Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0



<b>Análisis</b>						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotrasferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotrasferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

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

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

Tabla 9: Alteraciones de Laboratorio  $\geq 10\%$  en los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Anastrozol o Letrozol y  $\geq 2\%$  Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3



Alteración de Laboratorio	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados s %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados s %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0
Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

#### *Incremento de la Creatinina*

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

#### MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant

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

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

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



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

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

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

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (≥20%) en el brazo de VERZENIO fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 10). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (≥5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 10: Reacciones adversas ≥10% en los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Fulvestrant y ≥2% Más Altos que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						



Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal <sup>a</sup>	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>						
Infecciones <sup>b</sup>	43	5	<1	25	3	<1
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>						
Neutropenia <sup>c</sup>	46	24	3	4	1	<1
Anemia <sup>d</sup>	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia <sup>e</sup>	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia <sup>f</sup>	16	2	1	3	0	<1
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>						
Fatiga <sup>g</sup>	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>						
Tos	13	0	0	11	0	0
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
<b>Análisis</b>						
Incremento aminotransferas a de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferas a de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

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

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

c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

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

e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



g Incluye astenia, fatiga.

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

Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio  $\geq 10\%$  en los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Fulvestrant y  $\geq 2\%$  Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

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

*Incremento de la creatinina*

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



MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

*Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico*

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

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

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 12). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron VERZENIO.

Tabla 12: Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$  de los Pacientes) en MONARCH 1

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>			
Infecciones	31	5	2
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>			
Fatiga <sup>a</sup>	65	13	0
Pirexia	11	0	0
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>			
Neutropenia <sup>b</sup>	37	19	5
Anemia <sup>c</sup>	25	5	0
Trombocitopenia <sup>d</sup>	20	4	0
Leucopenia <sup>e</sup>	17	5	<1

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>			
Tos	19	0	0
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>			
Artralgia	15	0	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>			
Alopecia	12	0	0
<b>Análisis</b>			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

<sup>a</sup> Incluye astenia, fatiga.  
<sup>b</sup> Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.  
<sup>c</sup> Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.  
<sup>d</sup> Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.  
<sup>e</sup> Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.

Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron VERZENIO en MONARCH 1.

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

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### *Incremento de la creatinina*

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

### Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

*Trastornos Respiratorios:* Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre VERZENIO

### Inhibidores del CYP3A

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

### *Ketoconazol*

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

### *Otros Inhibidores Potentes del CYP3A*

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de VERZENIO a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de VERZENIO a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome VERZENIO discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de VERZENIO (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán evitar los productos de pomelo (toronja).

### *Inhibidores Moderados del CYP3A*

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de VERZENIO en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 2, si es necesario.

### Inductores Potentes y Moderados del CYP3A

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

Poblaciones especiales:

Uso en Poblaciones Específicas

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Embarazo

### *Resumen de Riesgos*

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

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

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

### *Datos en Animales*

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

## Lactancia

### *Resumen de Riesgos*

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por VERZENIO en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma.

## Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

### *Pruebas de Embarazo*

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

### *Anticoncepción*

#### Mujeres

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

### *Infertilidad*

#### Hombres

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

## Uso pediátrico

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



#### Uso geriátrico

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

#### Insuficiencia renal

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

#### Insuficiencia hepática

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

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

#### Lactosa

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

#### Crisis visceral

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

Vía de administración: Vía oral.

Dosificación y grupo etario:

#### Dosis y Esquemas Recomendados

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant, la dosis recomendada de VERZENIO es 150 mg por vía oral dos veces al día.

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

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

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

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



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

**Modificación de la Dosis**

**Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos**

Las Tablas 2 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de VERZENIO por reacciones adversas. Suspender la administración de VERZENIO en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

**Tabla 2: Modificación de la Dosis de VERZENIO por Reacciones Adversas**

Nivel de Dosis	Dosis de VERZENIO en Combinación con Fulvestrant o un inhibidor de aromatasa
Dosis inicial recomendada	150 mg dos veces al día
Primera reducción de la dosis	100 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	50 mg dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	No aplica

**Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Toxicidades Hematológicas<sup>a</sup>**

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

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

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

**Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Diarrea**

Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2	Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado $\leq 1$ , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis.
Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a $\leq$ Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4 o requiere hospitalización	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 1$ . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .

**Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Hepatotoxicidad**

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

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

**Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO para Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis**

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

**Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de VERZENIO de Otras Toxicidades<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

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

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

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

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

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de VERZENIO en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 2, si es necesario.

#### Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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. 2020009642 emitido mediante Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión CDS04DIC2019 - PTC v 9.0 (19Oct2020) allegado mediante radicado No. 20201235131
- Información para prescribir CDS04DIC2019 - PTC v 9.0 (19Oct2020) allegado mediante radicado No. 20201235131

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.4, 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 tableta recubierta contiene 50 mg de Abemaciclib.**

**Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abemaciclib.**

**Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Abemaciclib.**

**Forma farmacéutica: Tableta recubierta**

**Indicaciones:**

**VERZENIO (abemaciclib) está indicado:**

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

**Contraindicaciones:**

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

**Precauciones y advertencias:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Advertencias y precauciones especiales de uso:

#### Diarrea:

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

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

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

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

#### Neutropenia:

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 46% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2, y en 37% de los pacientes que recibieron VERZENIO solo en MONARCH 1. Ocurrió un descenso Grado  $\geq 3$  en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en MONARCH 3, en 32% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2, y en 27% de los pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1. En MONARCH 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia Grado  $\geq 3$  fue de 33 días, y en MONARCH 2 y MONARCH 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado  $\geq 3$  en MONARCH 3 fue de 11 días, y de 15 días en MONARCH 2 y MONARCH 1.

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

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

#### Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés) / Neumonitis:

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis.

#### Hepatotoxicidad:

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

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

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes



que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4.

#### **Tromboembolismo venoso:**

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

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

#### **Toxicidad Embrio-Fetal:**

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

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

#### **Infecciones/ infestaciones:**

**Se notificó una mayor proporción de infecciones en los pacientes que estaban recibiendo abemaciclib con hormonoterapia que en los pacientes tratados con placebo con hormonoterapia. Se notificó infección pulmonar en pacientes que estaban recibiendo abemaciclib sin neutropenia concomitante. Se produjeron casos mortales en <1% de los pacientes.**

**Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado.**

#### **Reacciones adversas:**

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

- Diarrea.
- Neutropenia.
- Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis.
- Hepatotoxicidad.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tromboembolia venosa.

Experiencia en los estudios clínicos:

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

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

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

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

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

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

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

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Tabla 8: Reacciones Adversas  $\geq 10\%$  de los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Anastrozol o Letrozol y  $\geq 2\%$  Más Altos que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>						
Infecciones <sup>a</sup>	39	4	<1	29	2	<1
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>						
Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Análisis</b>						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotrasferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotrasferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

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

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

**Tabla 9: Alteraciones de Laboratorio  $\geq 10\%$  en los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Anastrozol o Letrozol y  $\geq 2\%$  Más Altas que con Placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3**



Alteración de Laboratorio	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados s %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados s %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0
Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

#### Incremento de la Creatinina:

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

#### MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant

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

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



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

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

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

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

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) en el brazo de VERZENIO fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 10). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente ( $\geq 5\%$ ) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

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

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados s %	Grado 3 o 3 %	Grado 4 o 4 %	Todos los Grados s %	Grado 3 o 3 %	Grado 4 o 4 %
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						



Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal <sup>a</sup>	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
<b>Infecciones e Infestaciones</b>						
Infecciones <sup>b</sup>	43	5	<1	25	3	<1
<b>Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático</b>						
Neutropenia <sup>c</sup>	46	24	3	4	1	<1
Anemia <sup>d</sup>	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia <sup>e</sup>	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia <sup>f</sup>	16	2	1	3	0	<1
<b>Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración</b>						
Fatiga <sup>g</sup>	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>						
Tos	13	0	0	11	0	0
<b>Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo</b>						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
<b>Análisis</b>						
Incremento aminotransferas a de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferas a de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

<sup>a</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

<sup>b</sup> Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

<sup>c</sup> Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

<sup>d</sup> Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

<sup>e</sup> Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

<sup>f</sup> Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.



<sup>9</sup> Incluye astenia, fatiga.

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

Tabla 11: Alteraciones de Laboratorio  $\geq 10\%$  en los Pacientes que Recibieron VERZENIO más Fulvestrant y  $\geq 2\%$  Más Altas que con Placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

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

#### Incremento de la creatinina:

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR



calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

**MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico**

**Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico**

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

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

Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente).

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas ( $\geq 20\%$ ) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 12). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron VERZENIO.

**Tabla 12: Reacciones Adversas ( $\geq 10\%$  de los Pacientes) en MONARCH 1**



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

<sup>a</sup> Incluye astenia, fatiga.  
<sup>b</sup> Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.  
<sup>c</sup> Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.  
<sup>d</sup> Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.  
<sup>e</sup> Incluye leucopenia. descenso en el recuento de leucocitos.

**Tabla 13: Alteraciones de Laboratorio en Pacientes que Recibieron VERZENIO en MONARCH 1.**



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

#### Incremento de la creatinina:

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

#### Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

**Trastornos Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis.**

#### Interacciones:

#### Efectos de otros medicamentos sobre VERZENIO

#### Inhibidores del CYP3A:



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

**Ketoconazol:**

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

**Otros Inhibidores Potentes del CYP3A:**

En pacientes con dosis iniciales recomendadas de 200 mg o 150 mg dos veces al día, reducir la dosis de VERZENIO a 100 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A distintos del ketoconazol. En los pacientes que reduzcan la dosis a 100 mg dos veces al día a causa de eventos adversos, reducir todavía más la dosis de VERZENIO a 50 mg dos veces al día con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A. En caso de que un paciente que tome VERZENIO discontinúe un inhibidor potente del CYP3A, incrementar la dosis de VERZENIO (después de 3-5 vidas medias del inhibidor) a la dosis que se estaba administrando antes de comenzar con el inhibidor. Los pacientes deberán evitar los productos de pomelo (toronja).

**Inhibidores Moderados del CYP3A:**

Con el uso concomitante de inhibidores moderados del CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de VERZENIO en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 2, si es necesario.

**Inductores Potentes y Moderados del CYP3A:**

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

**Poblaciones especiales:**

**Uso en Poblaciones Específicas:**

**Embarazo:**

**Resumen de Riesgos:**

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

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

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general



de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

#### Datos en Animales:

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

#### Lactancia:

#### Resumen de Riesgos:

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por VERZENIO en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma.

#### Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo:

##### Pruebas de Embarazo:

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

##### Anticoncepción:

##### Mujeres:

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

##### Infertilidad:

##### Hombres

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

##### Uso pediátrico:

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

##### Uso geriátrico:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

#### **Insuficiencia renal:**

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

#### **Insuficiencia hepática:**

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

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

#### **Lactosa:**

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

#### **Crisis visceral:**

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

**Vía de administración: Vía oral.**

#### **Dosificación y grupo etario:**

##### **Dosis y esquemas Recomendados:**

Cuando se utilice en combinación con fulvestrant, la dosis recomendada de VERZENIO es 150 mg por vía oral dos veces al día.

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

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

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

#### Modificación de la Dosis:

#### Modificaciones de la dosis por Eventos Adversos:

Las Tablas 2 a 7 proporcionan las recomendaciones de modificaciones de dosis de VERZENIO por reacciones adversas. Suspender la administración de VERZENIO en los pacientes incapaces de tolerar 50 mg dos veces al día.

**Tabla 2: Modificación de la Dosis de VERZENIO por Reacciones Adversas**

Nivel de Dosis	Dosis de VERZENIO en Combinación con Fulvestrant o un inhibidor de aromatasa
Dosis inicial recomendada	150 mg dos veces al día
Primera reducción de la dosis	100 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	50 mg dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	No aplica

**Tabla 3: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Toxicidades Hematológicas<sup>a</sup>**

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

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Tabla 4: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Diarrea	
Al primer signo de evacuaciones sueltas, comenzar el tratamiento con agentes antidiarreicos y aumentar la ingesta de líquidos orales.	
Grado CTCAE	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2	Si la toxicidad no se resuelve al cabo de 24 horas a Grado $\leq 1$ , suspender la administración hasta la resolución. No se requiere reducción de dosis.
Grado 2 que persiste o recurre después de reanudar a la misma dosis a pesar de aplicar las máximas medidas de apoyo	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a $\leq$ Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .
Grado 3 o 4 o requiere hospitalización	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a Grado $\leq 1$ . Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .



**Tabla 5: Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO - Hepatotoxicidad**

Vigilar ALT, AST y bilirrubina sérica antes de iniciar la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado.	
Grado CTCAE para ALT y AST	Modificaciones de la Dosis de VERZENIO
Grado 1 (>LSN-3,0 x LSN) Grado 2 (>3,0-5,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN	No se requiere modificación de la dosis.
Grado 2 Persistente o Recurrente, o Grado 3 (>5,0-20,0 x LSN), SIN incremento en bilirrubina total arriba de 2 x LSN	Suspender la administración hasta que la toxicidad se resuelva a basal o Grado 1. Reanudar a la <i>siguiente dosis más baja</i> .
Elevación en AST y/o ALT >3 x LSN CON bilirrubina total >2 x LSN, en ausencia de colestasis	Descontinuar VERZENIO.
Grado 4 (>20.0 x LSN)	Descontinuar VERZENIO.

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

**Tabla 6. Modificación y Manejo de la Dosis de VERZENIO para Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis**

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

**Tabla 7: Modificación y Manejo de la dosis de VERZENIO de Otras Toxicidades<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Excluyendo diarrea, toxicidad hematológica y hepatotoxicidad.

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

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

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

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

Con el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A, monitoree las reacciones adversas y considere reducir la dosis de VERZENIO en decrementos de 50 mg como se demuestra en la Tabla 2, si es necesario.



### **Modificación de la Dosis en Pacientes con Insuficiencia Hepática Grave:**

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

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

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

Así mismo, recomienda aprobar el PGR versión 4.0 Core RMP y específico para Colombia versión 1.0 del PGR de VERZENIO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CDS04DIC2019 - PTC v 9.0 (19Oct2020) y la información para prescribir versión CDS04DIC2019 - PTC v 9.0 (19Oct2020) allegados mediante radicado No. 20201235131 en cuanto a las precauciones y advertencias y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

Frente a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, se ratifica el concepto del acta 24 de 2020, numerales 3.1.1.6-3.1.1.8.

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

#### **3.1.1.4. OLUMIANT® 2mg / OLUMIANT® 4mg**

Expediente : 20175950  
Radicado : 20201015154 / 20201245135  
Fecha : 18/12/2020  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Baricitinib  
Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Baricitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Artritis Reumatoide

OLUMIANT está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Dermatitis Atópica

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes  
Embarazo

### Precauciones y advertencias:

#### Infecciones

Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo (ver sección *Reacciones Adversas*). En estudios clínicos de artritis reumatoide, en pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con OLUMIANT se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes (ver sección *Posología y Modo de Administración*). Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con OLUMIANT no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

#### *Tuberculosis*

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con OLUMIANT. No se debe administrar OLUMIANT a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT en pacientes con TBC previa latente no tratada.

#### Anomalías hematológicas

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)  $< 1 \times 10^9$  células/L y Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^9$  células/L en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. Se informó hemoglobina  $< 8$  g/dL en menos del 1% de los pacientes en ensayos clínicos de artritis reumatoide.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/L, un RAL  $< 0,5 \times 10^9$  células/L o hemoglobina  $< 8$  g/dL observados durante el control rutinario del paciente (ver sección *Posología y Modo de Administración*).

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

#### Reactivación viral

En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple) (ver sección *Reacciones Adversas*). En estudios clínicos de artritis reumatoide, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes  $\geq 65$  años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección



activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.

#### Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con OLUMIANT o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

#### Lípidos

En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo (ver sección *Reacciones Adversas*). Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con OLUMIANT y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

#### Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 5$  y  $\geq 10$  x límite superior normal (LSN). En estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib (ver sección *Reacciones Adversas*).

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con OLUMIANT hasta que este diagnóstico se excluya.

#### Neoplasias malignas

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

#### Tromboembolismo venoso

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. OLUMIANT se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con OLUMIANT se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y deben recibir el tratamiento adecuado.



## Monitoreo de laboratorio

Tabla 7. Mediciones de laboratorio y guía de monitoreo

Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es $< 8$ g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

Medicamentos inmunosupresores

No se recomienda la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva.

En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones (véase la sección *Interacciones Medicamentosas*).

En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes (véase la sección *Interacciones Medicamentosas*).

Hipersensibilidad

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.

Excipientes

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

## Fertilidad, embarazo y lactancia



### Embarazo

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección *Propiedades Farmacológicas*). Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo *in utero* a dosis elevadas.

OLUMIANT está contraindicado durante el embarazo (ver sección *Contraindicaciones*). Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con OLUMIANT se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y OLUMIANT no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con OLUMIANT teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

### Fertilidad

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos de artritis reumatoide, las reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con OLUMIANT en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y cefalea (3,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con OLUMIANT incluyeron herpes zóster (1,4%).

En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con monoterapia con Olumiant o en combinación con corticosteroides tópicos fueron similares a las observadas en los ensayos de artritis reumatoide, excepto el aumento de colesterol LDL (13,2%) y las infecciones por herpes simple (6,1%). En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, la frecuencia de herpes zóster fue muy rara.

### Tabla de reacciones adversas

#### Artritis Reumatoide

Un total de 3.770 pacientes fueron tratados con OLUMIANT en ensayos clínicos en artritis reumatoide, lo que representa 10.127 pacientes-año de exposición. De estos, 2.960

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes con artritis reumatoide estuvieron expuestos a OLUMIANT durante al menos un año.

Se integraron siete ensayos controlados con placebo (1142 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.215 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de OLUMIANT en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

#### Dermatitis atópica

Un total de 2.531 pacientes fueron tratados con OLUMIANT en estudios clínicos de dermatitis atópica representando un total de 2.247 pacientes-años de exposición. De estos, 1.106 pacientes con dermatitis atópica estuvieron expuestos a OLUMIANT durante al menos un año.

Se integraron cinco estudios controlados con placebo (489 pacientes con 4 mg una vez al día y 743 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de OLUMIANT en comparación con placebo en hasta 16 semanas después del inicio del tratamiento.

#### Tabla 8. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) raras ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las frecuencias en la Tabla 5 están basadas en datos integrados tanto en artritis reumatoide como en las indicaciones de dermatitis atópica, a menos que se indique lo contrario; donde diferencias notables en la frecuencia son observadas en una indicación sola, estas diferencias son presentadas en los pie de notas de la tabla.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>	Herpes zóster <sup>b</sup> Herpes simple Gastroenteritis <sup>f</sup> Infecciones del tracto urinario Neumonía <sup>d</sup>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >800 x 10 <sup>9</sup> células/L <sup>a, d</sup>	Neutropenia <1 x 10 <sup>9</sup> células/L <sup>a</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia <sup>a</sup>		Hipertrigliceridemia <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas <sup>d</sup> Dolor abdominal	
Trastornos hepatobiliares		Aumento de ALT $\geq 3$ x LSN <sup>a, d</sup>	Aumento de AST $\geq 3$ x LSN <sup>a</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné <sup>e</sup>	
Trastornos del sistema inmunológico			Edema de la cara, Urticaria
Trastornos respiratorios,			Embolia pulmonar

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



torácicos y mediastínicos			
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda
Investigaciones		Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN <sup>a, c</sup>	Aumento de peso

<sup>a</sup> Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas (ver texto a continuación).

<sup>b</sup> La frecuencia de infecciones por herpes zóster se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

<sup>c</sup> La frecuencia de acné y aumentos en la creatina fosfoquinasa > 5 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoide y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en artritis reumatoide, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.

<sup>d</sup> La frecuencia de neumonía, trombocitosis con recuentos de plaquetas > 600 x 10<sup>9</sup> células/l, náuseas y aumentos en la ALT ≥ 3 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoide y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Trastornos gastrointestinales*

En los estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y OLUMIANT (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u OLUMIANT solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento. En los estudios clínicos de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, la frecuencia de aparición de náuseas con OLUMIANT fue del 0.8%.

En ensayos controlados en artritis reumatoide de hasta 16 semanas, se produjo dolor abdominal en el 2,1% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de dolor abdominal en los estudios en dermatitis atópica fue similar. Los casos fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.

#### *Infecciones*

##### *Artritis Reumatoide*

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos ≥1 por 100 pacientes-año de exposición) fue de 101 con OLUMIANT en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de severidad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se reportaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes hasta las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de reporte para OLUMIANT en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, hasta las 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y OLUMIANT (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u OLUMIANT solo (22,0%). La tasa de infecciones serias con OLUMIANT (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para OLUMIANT, las infecciones serias más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones serias permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones serias en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año.

#### *Dermatitis Atópica*

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios controlados, de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con  $\geq 1$  evento por 100 pacientes años de exposición) fue de 155 con OLUMIANT 4 mg en comparación con 118 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada. Se informaron infecciones en 31,5%, 29,8% y 24,2 % pacientes de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

El porcentaje de pacientes que informaron RAM relacionadas con infecciones para OLUMIANT 4 mg en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,5% frente a 14,1%), infecciones del tracto urinario (2,0% frente a 0,8%), gastroenteritis (1,2% frente a 0,5%), herpes simple (6,1% frente a 2,7%), herpes zoster (0% frente a 0,3%) y neumonía (0% frente a 0,1%). En los estudios clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de infecciones fue similar a la observada de manera global en pacientes con artritis reumatoide, excepto la neumonía, que fue poco frecuente y el herpes zoster, que era muy raro. Hubo menos infecciones de la piel que requirieron tratamiento antibiótico con OLUMIANT 4 mg (3.4%) que con placebo (4.4%). Se observó el mismo porcentaje de pacientes con infecciones graves con Olumiant 4 mg que con placebo (0,6%). La tasa de incidencia general de infecciones graves con baricitinib en el programa de ensayos clínicos de dermatitis atópica fue de 2,1 por 100 pacientes-año.

#### *Elevaciones de las transaminasas hepáticas*

En ensayos controlados en artritis reumatoide hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  x límite superior normal (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes naïve, la combinación de OLUMIANT con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Hasta por 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  x LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y OLUMIANT (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u OLUMIANT solo (1,9% y 1,3%).

En estudios controlados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  x LSN se observaron con poca frecuencia en 0.2% y 0.5% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg, en comparación con 0.8% y 0.8% respectivamente de pacientes tratados con placebo.

En ambas indicaciones, la mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST se mantuvieron estables en el tiempo, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo.

#### *Elevaciones de lípidos*

En ensayos clínicos en artritis reumatoide, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total  $\geq 5,17$  mmol/l, demostrado en un 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes en un periodo de hasta 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.



Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

En ensayos clínicos con dermatitis atópica, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos incluidos el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Se observaron elevaciones a las 12 semanas y el colesterol total y LDL promedio aumentó hasta la semana 52.

No hubo aumento en la relación LDL/HDL. No se observaron relaciones dosis-respuesta en estudios controlados de hasta 16 semanas, para el colesterol total, el colesterol LDL o el colesterol HDL. No hubo aumento en los niveles de triglicéridos. En estudios controlados, de hasta 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para OLUMIANT 4mg vs. placebo:

- Colesterol total aumentado  $\geq 5,17$  mmol/l:
  - o Artritis reumatoide: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
  - o Dermatitis atópica: 20,7 % vs. 10,0 %, respectivamente
- Colesterol LDL aumentado  $\geq 3,36$  mmol/l:
  - o Artritis reumatoide: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente
  - o Dermatitis atópica: 13,2 % vs 6,3 %, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado  $\geq 1,55$  mmol/l:
  - o Artritis reumatoide: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
  - o Dermatitis atópica: 25,3 % vs. 14,7 %, respectivamente
- Triglicéridos aumentados  $\geq 5,65$  mmol/l:
  - o Artritis reumatoide: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente
  - o Dermatitis atópica: 0,7 % vs. 0,8 %, respectivamente

*Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés)* En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos ( $> 5 \times$  LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK  $\geq 5 \times$  LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En estudios controlados de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, los aumentos en los valores de CPK fueron comunes. Se produjeron aumentos significativos ( $> 5 \times$  LSN) de forma dependiente de la dosis en 3.3%, 2.5% y 1.9% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide y dermatitis atópica no hubo casos confirmados de rhabdomiólisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y después permanecieron estables en un valor más alto que el basal, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

#### *Neutropenia*

En los ensayos controlados de artritis reumatoide y dermatitis atópica de hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9$  células/L en el 0,2% de los pacientes tratados con OLUMIANT en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/L. El patrón y la incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos



permanecieron estables en un valor inferior al valor basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

#### *Trombocitosis*

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de  $600 \times 10^9$  células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de OLUMIANT y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En estudios controlados de dermatitis atópica, durante hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en el recuento de plaquetas por encima de  $600 \times 10^9$  células/L en el 0.6% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg y el 0% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de trombocitosis en los estudios de dermatitis atópica fue poco frecuente y menor que la observada en los pacientes con artritis reumatoide.

No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en un valor más alto que el basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

#### Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

#### Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

#### Medicamentos inmunosupresores:

Interacciones farmacodinámicas

#### *Medicamentos inmunosupresores:*

No se ha estudiado la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la JAK. En artritis reumatoide, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En dermatitis atópica, la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes no se ha estudiado y no se recomienda. (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

#### Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de baricitinib

#### *Transportadores*

*In vitro*, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC(0- $\infty$ ) de baricitinib sin cambio en su  $t_{m\acute{a}x}$  o  $C_{m\acute{a}x}$ . En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día (ver sección *Posología y Modo de Administración*). No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco



puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib, sin embargo, su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

#### *Enzimas del citocromo P450*

*In vitro*, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

#### *Agentes modificadores del pH gástrico*

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos

#### *Transportadores*

*In vitro*, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

#### *Enzimas del citocromo P450*

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambio.

Poblaciones especiales:

Ver información en dosificación y grupo etario.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las condiciones para las cuales está indicado OLUMIANT.

Posología

#### *Artritis Reumatoide*

La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes  $\geq 75$  años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).



### *Dermatitis Atópica*

La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes  $\geq 75$  años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis (ver sección: *Propiedades Farmacodinámicas*).

OLUMIANT puede ser usado con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de Olumiant puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos (ver sección: *Propiedades Farmacodinámicas*). También pueden ser usados inhibidores de calcineurina tópicos, pero se deben reservar solo para zonas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

### *Inicio del Tratamiento*

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de  $0,5 \times 10^9$  células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de  $1 \times 10^9$  células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites (ver sección *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*).

### *Insuficiencia renal*

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de OLUMIANT® en pacientes con depuración de creatinina  $< 30$  mL/min (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

### *Insuficiencia hepática*

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de OLUMIANT en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver sección *Propiedades Farmacológicas*).

### *Administración conjunta con inhibidores del OAT3*

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día (ver sección *Interacciones Medicamentosas*).

### *Pacientes de edad avanzada*

La experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLUMIANT en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

### Modo de administración

*Vía oral.*

OLUMIANT se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.

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. 2020009642 emitido mediante Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica con fines diferentes a la obtención de registro sanitario
- Inserto CDS08JUL2020 proposed TC V2.0 allegado mediante radicado No. 20201245135
- Información para prescribir CDS08JUL2020 proposed TC V2.0 allegado mediante radicado No. 20201245135

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.1.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 2 mg de Baricitinib  
Cada tableta recubierta contiene 4 mg de Baricitinib

**Forma farmacéutica:** Tableta recubierta

**Indicaciones:**

**Artritis Reumatoide:**

OLUMIANT está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido de forma adecuada o que son intolerantes a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés) (incluyendo DMARD biológicos o sintéticos convencionales) en donde puede ser usado como monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales.

**Dermatitis Atópica:**

Olumiant está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos que son candidatos a tratamiento sistémico, cuya enfermedad no es controlada adecuadamente con tratamientos tópicos (corticosteroides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticosteroides, antihistamínicos, dupilumab), o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes  
Embarazo

**Precauciones y advertencias:**

**Infecciones:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Baricitinib se asocia con un aumento en la tasa de infecciones tales como infecciones del tracto respiratorio superior en comparación con placebo. En estudios clínicos de artritis reumatoide, en pacientes naïve (sin tratamiento previo), la combinación con metotrexato (MTX) tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de infecciones en comparación con baricitinib como monoterapia.

Los riesgos y beneficios del tratamiento con OLUMIANT se deben considerar cuidadosamente antes de iniciar el tratamiento en pacientes con infecciones activas, crónicas o recurrentes. Si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento con OLUMIANT no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección.

#### **Tuberculosis:**

Los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis (TBC) antes de comenzar el tratamiento con OLUMIANT. No se debe administrar OLUMIANT a pacientes con TBC activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT en pacientes con TBC previa latente no tratada.

#### **Anomalías hematológicas:**

Se reportaron Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)  $< 1 \times 10^9$  células/L y Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)  $< 0,5 \times 10^9$  células/L en menos del 1% de los pacientes en los ensayos clínicos. Se informó hemoglobina  $< 8$  g/dL en menos del 1% de los pacientes en ensayos clínicos de artritis reumatoide.

El tratamiento no se debe iniciar o se debe interrumpir temporalmente en pacientes con un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/L, un RAL  $< 0,5 \times 10^9$  células/L o hemoglobina  $< 8$  g/dL observados durante el control rutinario del paciente.

El riesgo de linfocitosis aumenta en pacientes de edad avanzada con artritis reumatoidea. Se han notificado casos raros de trastornos linfoproliferativos.

#### **Reactivación viral:**

En los ensayos clínicos se reportó reactivación viral, incluyendo casos de reactivación del virus del herpes (por ejemplo, herpes zóster, herpes simple). En estudios clínicos de artritis reumatoide, se notificó con más frecuencia herpes zóster en pacientes  $\geq 65$  años de edad que habían sido tratados previamente con DMARD biológicos y convencionales. Si un paciente desarrolla herpes zóster, el tratamiento con OLUMIANT se debe interrumpir temporalmente hasta que se resuelva el episodio.

Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se deben realizar pruebas de detección de hepatitis viral de acuerdo con las guías clínicas. Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se permitió la participación de pacientes que dieron positivo para el anticuerpo contra el virus de la hepatitis C pero negativo para el ARN del virus de la hepatitis C. A los pacientes con anticuerpo de superficie contra la hepatitis B y anticuerpo del núcleo (core) contra la hepatitis B, sin antígeno de superficie de la hepatitis B, también se les permitió participar; a estos pacientes se les debe hacer seguimiento de la expresión del ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar con un hepatólogo para determinar si está justificada la interrupción del tratamiento.



#### **Vacunación:**

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas atenuadas en pacientes en tratamiento con baricitinib. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con OLUMIANT o inmediatamente antes de comenzar el mismo. Antes de iniciar el tratamiento con OLUMIANT se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas todas las vacunas de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.

#### **Lípidos:**

En pacientes tratados con baricitinib se reportaron aumentos en los niveles de lípidos en sangre dependientes de la dosis en comparación con placebo. Los aumentos en el nivel de colesterol LDL disminuyeron hasta niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. Los niveles de lípidos se deben evaluar aproximadamente 12 semanas después de iniciar el tratamiento con OLUMIANT y posteriormente los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones en los niveles de lípidos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

#### **Elevaciones de las transaminasas hepáticas:**

En menos del 1% de los pacientes de los ensayos clínicos se reportaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 5$  y  $\geq 10$  x límite superior normal (LSN). En estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, la combinación con metotrexato tuvo como resultado un aumento de la frecuencia en las elevaciones de transaminasas hepáticas en comparación con la monoterapia con baricitinib.

Si se observan aumentos de ALT o AST durante el control rutinario del paciente y se sospecha daño hepático inducido por medicamentos, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con OLUMIANT hasta que este diagnóstico se excluya.

#### **Neoplasias malignas:**

El riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma se incrementa en pacientes con artritis reumatoide. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas incluyendo linfoma. Los datos clínicos son insuficientes para evaluar la incidencia potencial de neoplasias malignas tras la exposición a baricitinib. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo están en curso.

#### **Tromboembolismo venoso:**

Se han notificado episodios de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes tratados con baricitinib. OLUMIANT se debe utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo de TVP/EP, tales como edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP, o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización. Si se presentan signos o síntomas compatibles con TVP/EP, el tratamiento con OLUMIANT se debe suspender, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente y deben recibir el tratamiento adecuado.

#### **Monitoreo de laboratorio:**

#### **Tabla 7. Mediciones de laboratorio y guía de monitoreo**

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medición de laboratorio	Acción	Guía de monitoreo
Niveles de lípidos	Los pacientes deben ser tratados de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia	12 semanas después de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo a las guías clínicas internacionales de tratamiento de hiperlipidemia
Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAN es $< 1 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAN vuelva a estar por encima de este valor	Antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de acuerdo al control rutinario del paciente
Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL)	El tratamiento se debe interrumpir si el RAL es $< 0,5 \times 10^9$ células/L y se puede reanudar una vez que el RAL vuelva a estar por encima de este valor	
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es $< 8$ g/dL y se puede reanudar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor	
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha daño hepático inducido por medicamentos	

**Medicamentos inmunosupresores:**

No se recomienda la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la Janus quinasa (JAK), dado que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva.

En artritis reumatoide, los datos sobre el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes son limitados (por ejemplo, azatioprina, tacrolimus, ciclosporina) y se debe tener precaución cuando se utilicen tales combinaciones.

En dermatitis atópica, no se ha estudiado y no se recomienda la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes.

**Hipersensibilidad:**

Tras la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad asociada a la administración de baricitinib. Si presenta alguna reacción alérgica o anafiláctica grave, se debe suspender de forma inmediata el tratamiento con baricitinib.

**Excipientes:**

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

**Fertilidad, embarazo y lactancia:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Embarazo:**

La vía JAK/STAT ha mostrado estar involucrada en la adhesión y polaridad celular, lo que puede afectar al desarrollo embrionario temprano. No hay datos suficientes acerca del uso de baricitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Baricitinib fue teratogénico en ratas y conejos. Los estudios en animales indican que baricitinib puede producir un efecto adverso sobre el desarrollo óseo *in utero* a dosis elevadas.

OLUMIANT está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento. Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con OLUMIANT se debe informar a los padres del riesgo potencial para el feto.

#### **Lactancia:**

Se desconoce si baricitinib/sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de baricitinib en la leche.

No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes, y OLUMIANT no se debe utilizar durante la lactancia. Se debe tomar una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con OLUMIANT teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

#### **Fertilidad:**

Los estudios en animales sugieren que el tratamiento con baricitinib tiene el potencial de disminuir la fertilidad femenina durante el tratamiento, pero no hubo efecto sobre la espermatogénesis masculina.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:**

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

#### **Reacciones adversas:**

#### **Resumen del perfil de seguridad:**

En los estudios clínicos de artritis reumatoide, las reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas con más frecuencia que ocurrieron en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con OLUMIANT en monoterapia o en combinación con DMARD sintéticos convencionales fueron aumento del colesterol LDL (33,6%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,7%) y cefalea (3,8%). Las infecciones reportadas con el tratamiento con OLUMIANT incluyeron herpes zóster (1,4%).

En los ensayos clínicos controlados con placebo de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en  $\geq 2\%$  de los pacientes tratados con monoterapia con Olumiant o en combinación con corticosteroides tópicos fueron similares a las observadas en los ensayos de artritis reumatoide, excepto el aumento de colesterol LDL (13,2%) y las infecciones por herpes simple (6,1%). En pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, la frecuencia de herpes zóster fue muy rara.



#### Tabla de reacciones adversas:

##### Artritis Reumatoide:

Un total de 3.770 pacientes fueron tratados con OLUMIANT en ensayos clínicos en artritis reumatoide, lo que representa 10.127 pacientes-año de exposición. De estos, 2.960 pacientes con artritis reumatoide estuvieron expuestos a OLUMIANT durante al menos un año.

Se integraron siete ensayos controlados con placebo (1142 pacientes recibieron 4 mg una vez al día y 1.215 pacientes recibieron placebo) con el fin de evaluar la seguridad de OLUMIANT en comparación con placebo durante un periodo de hasta 16 semanas después de iniciar el tratamiento.

##### Dermatitis atópica:

Un total de 2.531 pacientes fueron tratados con OLUMIANT en estudios clínicos de dermatitis atópica representando un total de 2.247 pacientes-años de exposición. De estos, 1.106 pacientes con dermatitis atópica estuvieron expuestos a OLUMIANT durante al menos un año.

Se integraron cinco estudios controlados con placebo (489 pacientes con 4 mg una vez al día y 743 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de OLUMIANT en comparación con placebo en hasta 16 semanas después del inicio del tratamiento.

#### Tabla 8. Reacciones Adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) raras ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las frecuencias en la Tabla 5 están basadas en datos integrados tanto en artritis reumatoide como en las indicaciones de dermatitis atópica, a menos que se indique lo contrario; donde diferencias notables en la frecuencia son observadas en una indicación sola, estas diferencias son presentadas en los pie de notas de la tabla.



Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>	Herpes zóster <sup>b</sup> Herpes simple Gastroenteritis <sup>f</sup> Infecciones del tracto urinario Neumonía <sup>d</sup>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitosis >600 x 10 <sup>9</sup> células/L <sup>a, d</sup>	Neutropenia <1 x 10 <sup>9</sup> células/L <sup>a</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercolesterolemia <sup>a</sup>		Hipertrigliceridemia <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas <sup>d</sup> Dolor abdominal	
Trastornos hepato biliares		Aumento de ALT ≥3 x LSN <sup>a, d</sup>	Aumento de AST ≥3 x LSN <sup>a</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Acné <sup>c</sup>	
Trastornos del sistema inmunológico			Edema de la cara, Urticaria
Trastornos respiratorios,			Embolia pulmonar
torácicos y mediastínicos			
Trastornos vasculares			Trombosis venosa profunda
Investigaciones		Aumento de creatina fosfoquinasa >5 x LSN <sup>a, c</sup>	Aumento de peso

<sup>a</sup> Incluye cambios detectados durante las pruebas analíticas (ver texto a continuación).

<sup>b</sup> La frecuencia de infecciones por herpes zóster se basa en los ensayos clínicos en artritis reumatoide.

<sup>c</sup> La frecuencia de acné y aumentos en la creatina fosfoquinasa > 5 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoide y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en artritis reumatoide, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.

<sup>d</sup> La frecuencia de neumonía, trombocitosis con recuentos de plaquetas > 600 x 10<sup>9</sup> células/l, náuseas y aumentos en la ALT ≥ 3 x LSN está basada en la integración de los ensayos clínicos en artritis reumatoide y en dermatitis atópica. En los pacientes tratados con baricitinib en los ensayos clínicos en dermatitis atópica, estos acontecimientos adversos fueron poco frecuentes.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

### Trastornos gastrointestinales:

En los estudios clínicos de artritis reumatoide en pacientes naïve, a lo largo de 52 semanas, la frecuencia de náuseas fue mayor para el tratamiento en combinación de metotrexato y OLUMIANT (9,3%) en comparación con metotrexato solo (6,2%) u OLUMIANT solo (4,4%). Las náuseas fueron más frecuentes durante las primeras 2 semanas de tratamiento. En los estudios clínicos de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, la frecuencia de aparición de náuseas con OLUMIANT fue del 0.8%.



En ensayos controlados en artritis reumatoide de hasta 16 semanas, se produjo dolor abdominal en el 2,1% de los pacientes tratados con Olumiant 4 mg y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de dolor abdominal en los estudios en dermatitis atópica fue similar. Los casos fueron generalmente leves, transitorios, no asociados a trastornos gastrointestinales infecciosos o inflamatorios y no fueron causa de interrupción del tratamiento.

#### Infecciones:

##### Artritis Reumatoide:

En ensayos controlados de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con acontecimientos  $\geq 1$  por 100 pacientes-año de exposición) fue de 101 con OLUMIANT en comparación con 83 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de severidad leve a moderada. En ensayos que incluyeron ambas dosis, se reportaron infecciones en el 31,9%, 28,8% y 24,1% de los pacientes hasta las 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. Las tasas de reporte para OLUMIANT en comparación con placebo para las RAM relacionadas con infección fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (14,7% vs. 11,7%), infecciones del tracto urinario (3,4% vs. 2,7%), gastroenteritis (1,6% vs. 0,8%), herpes simple (1,8% vs. 0,7%) y herpes zóster (1,4% vs. 0,4%). En pacientes naïve, hasta las 52 semanas, la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y OLUMIANT (26,0%) en comparación con metotrexato solo (22,9%) u OLUMIANT solo (22,0%). La tasa de infecciones serias con OLUMIANT (1,1%) fue similar a placebo (1,2%). Para OLUMIANT, las infecciones serias más frecuentes fueron herpes zóster y celulitis. La tasa de infecciones serias permaneció estable durante la exposición a largo plazo. La tasa de incidencia global de infecciones serias en el programa de ensayos clínicos fue de 3,2 por 100 pacientes-año.

##### Dermatitis Atópica:

En estudios controlados, de hasta 16 semanas, la tasa de incidencia de todas las infecciones (tasa de pacientes con  $\geq 1$  evento por 100 pacientes años de exposición) fue de 155 con OLUMIANT 4 mg en comparación con 118 en el grupo placebo. La mayoría de las infecciones fueron de intensidad leve a moderada. Se informaron infecciones en 31,5%, 29,8% y 24,2 % pacientes de hasta 16 semanas en los grupos de 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

El porcentaje de pacientes que informaron RAM relacionadas con infecciones para OLUMIANT 4 mg en comparación con placebo fueron: infecciones del tracto respiratorio superior (17,5% frente a 14,1%), infecciones del tracto urinario (2,0% frente a 0,8%), gastroenteritis (1,2% frente a 0,5%), herpes simple (6,1% frente a 2,7%), herpes zoster (0% frente a 0,3%) y neumonía (0% frente a 0,1%). En los estudios clínicos de dermatitis atópica, la frecuencia de infecciones fue similar a la observada de manera global en pacientes con artritis reumatoide, excepto la neumonía, que fue poco frecuente y el herpes zoster, que era muy raro. Hubo menos infecciones de la piel que requirieron tratamiento antibiótico con OLUMIANT 4 mg (3,4%) que con placebo (4,4%). Se observó el mismo porcentaje de pacientes con infecciones graves con Olumiant 4 mg que con placebo (0,6%). La tasa de incidencia general de infecciones graves con baricitinib en el programa de ensayos clínicos de dermatitis atópica fue de 2,1 por 100 pacientes-año.

#### Elevaciones de las transaminasas hepáticas:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos controlados en artritis reumatoide hasta por 16 semanas, se observaron aumentos en la alanina transaminasa (ALT) y en la aspartato transaminasa (AST)  $\geq 3$  x límite superior normal (LSN) en 1,4% y 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT en comparación con 1,0% y 0,8% respectivamente de los pacientes tratados con placebo.

En pacientes naïve, la combinación de OLUMIANT con medicamentos potencialmente hepatotóxicos, tales como metotrexato, tuvo como resultado un aumento en la frecuencia de estas elevaciones. Hasta por 52 semanas, la frecuencia de las elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  x LSN fue mayor para el tratamiento de combinación de metotrexato y OLUMIANT (7,5% y 3,8%) en comparación con metotrexato solo (2,9% y 0,5%) u OLUMIANT solo (1,9% y 1,3%).

En estudios controlados en dermatitis atópica de hasta 16 semanas, las elevaciones de ALT y AST  $\geq 3$  x LSN se observaron con poca frecuencia en 0.2% y 0.5% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg, en comparación con 0.8% y 0.8% respectivamente de pacientes tratados con placebo.

En ambas indicaciones, la mayoría de los casos de elevación de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios. El patrón y la incidencia de elevación en ALT/AST se mantuvieron estables en el tiempo, incluyendo el estudio de extensión a largo plazo.

#### **Elevaciones de lípidos:**

En ensayos clínicos en artritis reumatoide, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos dependientes de la dosis en los niveles de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL. No hubo ningún cambio en el cociente LDL/HDL. Las elevaciones se observaron a las 12 semanas y se mantuvieron estables a partir de entonces en valores más altos que los valores basales, incluido en el estudio de extensión a largo plazo.

En ensayos que incluyeron ambas dosis se observó una relación con la dosis en el aumento del colesterol total  $\geq 5,17$  mmol/l, demostrado en un 48,8%, 34,7% y 17,8% de los pacientes en un periodo de hasta 16 semanas, en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente.

Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a niveles pretratamiento en respuesta al tratamiento con estatinas.

En ensayos clínicos con dermatitis atópica, el tratamiento con baricitinib se asoció con aumentos en los parámetros lipídicos incluidos el colesterol total, colesterol LDL y colesterol HDL. Se observaron elevaciones a las 12 semanas y el colesterol total y LDL promedio aumentó hasta la semana 52.

No hubo aumento en la relación LDL/HDL. No se observaron relaciones dosis-respuesta en estudios controlados de hasta 16 semanas, para el colesterol total, el colesterol LDL o el colesterol HDL. No hubo aumento en los niveles de triglicéridos. En estudios controlados, de hasta 16 semanas, se observaron las siguientes tasas para OLUMIANT 4mg vs. placebo:

- **Colesterol total aumentado  $\geq 5,17$  mmol/l:**
  - o Artritis reumatoide: 49,1% vs. 15,8%, respectivamente
  - o Dermatitis atópica: 20,7 % vs. 10,0 %, respectivamente
- **Colesterol LDL aumentado  $\geq 3,36$  mmol/l:**
  - o Artritis reumatoide: 33,6% vs. 10,3%, respectivamente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- o Dermatitis atópica: 13,2 % vs 6,3 %, respectivamente
- Colesterol HDL aumentado  $\geq 1,55$  mmol/l:
- o Artritis reumatoide: 42,7% vs. 13,8%, respectivamente
- o Dermatitis atópica: 25,3 % vs. 14,7 %, respectivamente
- Triglicéridos aumentados  $\geq 5,65$  mmol/l:
- o Artritis reumatoide: 0,4% vs. 0,5%, respectivamente
- o Dermatitis atópica: 0,7 % vs. 0,8 %, respectivamente

#### **Creatina fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés):**

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas fueron frecuentes los aumentos en los valores de CPK. Se produjeron aumentos significativos ( $> 5$  x LSN) en el 0,8% de los pacientes tratados con OLUMIANT y en el 0,3% de los pacientes tratados con placebo. Se observó una relación con la dosis en las elevaciones de CPK  $\geq 5$  x LSN en el 1,5%, 0,8% y 0,6% de los pacientes a las 16 semanas en los grupos que recibieron 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no precisaron la interrupción del tratamiento.

En estudios controlados de dermatitis atópica de hasta 16 semanas, los aumentos en los valores de CPK fueron comunes. Se produjeron aumentos significativos ( $> 5$  x LSN) de forma dependiente de la dosis en 3.3%, 2.5% y 1.9% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg, 2 mg y placebo, respectivamente. La mayoría de los casos fueron transitorios y no requirieron la interrupción del tratamiento.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide y dermatitis atopica no hubo casos confirmados de rhabdomiólisis. Se observaron elevaciones de CPK a las 4 semanas y después permanecieron estables en un valor más alto que el basal, incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

#### **Neutropenia:**

En los ensayos controlados de artritis reumatoide y dermatitis atópica de hasta por 16 semanas, se produjeron descensos en los recuentos de neutrófilos por debajo de  $1 \times 10^9$  células/L en el 0,2% de los pacientes tratados con OLUMIANT en comparación con el 0% de los pacientes tratados con placebo. No hubo una relación clara entre los descensos de recuentos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias. Sin embargo, en los ensayos clínicos, el tratamiento se interrumpió en los casos en los que se presentase un RAN  $< 1 \times 10^9$  células/L. El patrón y la incidencia de los descensos en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

#### **Trombocitosis:**

En ensayos controlados de artritis reumatoide de hasta por 16 semanas, se produjeron aumentos en los recuentos de plaquetas por encima de  $600 \times 10^9$  células/L en el 2,0% de los pacientes tratados con 4 mg de OLUMIANT y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En estudios controlados de dermatitis atópica, durante hasta 16 semanas, se produjeron aumentos en el recuento de plaquetas por encima de  $600 \times 10^9$  células/L en el 0.6% de los pacientes tratados con OLUMIANT 4 mg y el 0% de los pacientes tratados con placebo. La frecuencia de trombocitosis en los estudios de dermatitis atópica fue poco frecuente y menor que la observada en los pacientes con artritis reumatoide.



No se observó asociación entre el aumento de los recuentos de plaquetas y los acontecimientos adversos de naturaleza trombótica. El patrón y la incidencia de aumentos en los recuentos de plaquetas permanecieron estables en un valor más alto que el basal a lo largo del tiempo incluso en el estudio de extensión a largo plazo.

**Reporte de sospechas de reacciones adversas:**

Es importante reportar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a reportar las sospechas de reacciones adversas.

**Interacciones:**

**Interacciones farmacodinámicas:**

**Medicamentos inmunosupresores:**

**Interacciones farmacodinámicas:**

**Medicamentos inmunosupresores:**

No se ha estudiado la combinación con DMARD, inmunomoduladores biológicos u otros inhibidores de la JAK. En artritis reumatoide, el uso de baricitinib con medicamentos inmunosupresores potentes tales como azatioprina, tacrolimus o ciclosporina estuvo limitado en los ensayos clínicos de baricitinib, y no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión aditiva. En dermatitis atópica, la combinación con ciclosporina u otros inmunosupresores potentes no se ha estudiado y no se recomienda.

**Potencial de otros medicamentos para afectar la farmacocinética de baricitinib:**

**Transportadores:**

*In vitro*, baricitinib es un sustrato del transportador de aniones orgánicos (OAT)3, la glicoproteína-P (Pgp), la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP) y la proteína de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE)2-K. En un estudio de farmacología clínica, la dosificación de probenecid (un inhibidor de OAT3 con un fuerte potencial de inhibición) tuvo como resultado un aumento de aproximadamente 2 veces en el AUC(0-∞) de baricitinib sin cambio en su t<sub>máx</sub> o C<sub>máx</sub>. En consecuencia, la dosis recomendada en pacientes que toman inhibidores de OAT3 con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, es de 2 mg una vez al día (ver sección *Posología y Modo de Administración*). No se han llevado a cabo estudios de farmacología clínica con inhibidores de OAT3 con menor potencial inhibidor. El profármaco leflunomida se transforma rápidamente en teriflunomida, que es un inhibidor de OAT3 débil y por tanto puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib. Dado que no se han realizado ensayos específicos de interacciones, se debe tener precaución cuando se administren leflunomida o teriflunomida de forma concomitante con baricitinib. El uso concomitante de los inhibidores de OAT3 ibuprofeno y diclofenaco puede conducir a un aumento en la exposición a baricitinib, sin embargo, su potencial inhibidor de OAT3 es menor comparado con probenecid así que no se espera una interacción clínicamente relevante. La administración conjunta de baricitinib con ciclosporina (inhibidor de Pgp/BCRP) o metotrexato (sustrato de varios transportadores incluyendo OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3 y MRP4) no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la exposición a baricitinib.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Enzimas del citocromo P450:

*In vitro*, baricitinib es un sustrato de la enzima (CYP)3A4 del citocromo P450, aunque menos del 10% de la dosis se metaboliza mediante oxidación. No hubo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de baricitinib en ensayos clínicos farmacológicos cuando se administró de forma conjunta baricitinib con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A). La administración conjunta de baricitinib con fluconazol (inhibidor moderado de CYP3A/CYP2C19/CYP2C9) o rifampicina (potente inductor de CYP3A) no supuso cambios clínicamente significativos en la exposición a baricitinib.

#### Agentes modificadores del pH gástrico:

La elevación del pH gástrico con omeprazol no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la exposición a baricitinib.

Potencial de baricitinib para afectar a la farmacocinética de otros medicamentos.

#### Transportadores:

*In vitro*, baricitinib no es un inhibidor de OAT1, OAT2, OAT3, del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP y MATE1 y MATE2-K a concentraciones clínicamente relevantes. Baricitinib puede ser un inhibidor de OCT1 clínicamente relevante, sin embargo, actualmente no existen sustratos selectivos de OCT1 conocidos para los cuales se puedan predecir interacciones clínicamente significativas. En estudios de farmacología clínica no hubo efectos clínicamente significativos sobre la exposición cuando se administró baricitinib con digoxina (sustrato de Pgp) o metotrexato (sustrato de varios transportadores) de forma conjunta.

#### Enzimas del citocromo P450:

En estudios de farmacología clínica, la administración conjunta de baricitinib con los sustratos de CYP3A simvastatina, etinilestradiol o levonorgestrel no supuso cambio.

#### Poblaciones especiales:

Ver información en dosificación y grupo etario.

Vía de administración: Oral

#### Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las condiciones para las cuales está indicado OLUMIANT.

#### Posología:

##### Artritis Reumatoide:

La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes  $\geq 75$  años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes



que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean elegibles para una disminución progresiva de la dosis.

#### **Dermatitis Atópica:**

La dosis recomendada de OLUMIANT es de 4 mg una vez al día. Una dosis de 2 mg una vez al día es apropiada para pacientes  $\geq 75$  años de edad y puede ser apropiada para pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. También se puede considerar la administración de una dosis de 2 mg una vez al día en pacientes que hayan alcanzado un control sostenido de la actividad de la enfermedad con 4 mg una vez al día y que sean aptos para una disminución progresiva de la dosis.

OLUMIANT puede ser usado con o sin corticosteroides tópicos. La eficacia de Olumiant puede aumentar cuando se administra con corticosteroides tópicos. También pueden ser usados inhibidores de calcineurina tópicos, pero se deben reservar solo para zonas sensibles, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no muestren evidencia de beneficio terapéutico después de 8 semanas de tratamiento.

#### **Inicio del Tratamiento:**

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (RAL) menor de  $0,5 \times 10^9$  células/L, un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de  $1 \times 10^9$  células/L, o que tengan un valor de hemoglobina menor de 8 g/dL. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores hayan aumentado por encima de estos límites.

#### **Insuficiencia renal:**

La dosis recomendada es de 2 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina entre 30 y 60 mL/min. No se recomienda el uso de OLUMIANT® en pacientes con depuración de creatinina  $<30$  mL/min.

#### **Insuficiencia hepática:**

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda el uso de OLUMIANT en pacientes con insuficiencia hepática severa.

#### **Administración conjunta con inhibidores del OAT3:**

En pacientes que toman inhibidores del Transportador de Aniones Orgánicos 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) con un fuerte potencial inhibidor, tales como probenecid, la dosis recomendada es de 2 mg una vez al día.

#### **Pacientes de edad avanzada:**

La experiencia clínica en pacientes  $\geq 75$  años es muy limitada y en estos pacientes es apropiada una dosis de inicio de 2 mg.

#### **Población pediátrica:**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de OLUMIANT en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

#### **Modo de administración: Vía oral.**

OLUMIANT se debe tomar una vez al día con o sin alimentos y se puede tomar en cualquier momento del día.



### Condición de venta: Venta con fórmula médica

La Sala recomienda aprobar el inserto CDS08JUL2020 proposed TC V2.0 e información para prescribir CDS08JUL2020 proposed TC V2.0 allegados mediante radicado No. 20201245135.

Así mismo, la Sala recomienda que en el seguimiento de farmacovigilancia se informe sobre el porcentaje de pacientes que suspenden el tratamiento después de las 8 semanas debido a falta de eficacia y se continúe informando sobre las diferencias en seguridad y eficacia entre los pacientes que reciben 2 o 4 mg tanto en los estudios JAIN y JAIX que se encuentran en curso como en el uso postmercado.

#### 3.1.1.5. BRUKINSA ®

Expediente : 20193503  
Radicado : 20201225940  
Fecha : 01/12/2020  
Interesado : BeiGene Switzerland GmbH

Composición: Cada cápsula contiene 80 mg de Zanubrutinib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

BRUKINSA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (mantle cell lymphoma, MCL) que han recibido, al menos, un tratamiento previo.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Hemorragia

Se han producido eventos hemorrágicos mortales y serios en pacientes con neoplasias malignas hematológicas tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se han informado eventos de sangrado de Grado 3 o mayor, incluidos hemorragia intracraneal y gastrointestinal, hematuria y hemotórax, en el 2 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se produjeron eventos de sangrado de cualquier grado, incluidos púrpura y petequias, en el 50 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia.

Se produjeron eventos de sangrado en pacientes con y sin tratamiento concomitante con antiplaquetarios o anticoagulantes. La coadministración de BRUKINSA y medicamentos antiplaquetarios o anticoagulantes puede aumentar aún más el riesgo de hemorragia.

Se debe controlar al paciente para detectar la aparición de signos y síntomas de sangrado y discontinuar BRUKINSA si se produce una hemorragia intracraneal de cualquier grado. Se debe evaluar el riesgo/beneficio de interrumpir BRUKINSA durante 3 a 7 días antes y después del procedimiento quirúrgico según el tipo de procedimiento y el riesgo de sangrado.

Infecciones

Se han producido infecciones (incluidas infecciones bacterianas, víricas o micóticas) e infecciones oportunistas mortales y serias en pacientes con neoplasias malignas

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hematológicas tratadas con BRUKINSA como monoterapia. Se produjeron infecciones de Grado 3 o mayor en el 23 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. La infección de Grado 3 o mayor más frecuente fue neumonía. Se han producido infecciones debido a la reactivación del virus de la hepatitis B (hepatitis B virus, HBV).

Se recomienda considerar la profilaxis para el virus de herpes simple, la neumonía por pneumocystis jiroveci y otras infecciones conforme al estándar de atención en los pacientes que presenten un mayor riesgo de infecciones. Se debe controlar y evaluar a los pacientes para detectar fiebre y otros signos y síntomas de infección y tratarlos de manera adecuada.

#### Citopenias

Se han informado citopenias de Grado 3 o 4, incluidas neutropenia (27 %), trombocitopenia (10 %) y anemia (8 %) en función de los análisis de laboratorio, en los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia.

Es necesario controlar los hemogramas completos durante el tratamiento y tratar al paciente con factor de crecimiento o con transfusiones, según sea necesario.

#### Segundas neoplasias malignas primarias

Se han producido segundas neoplasias malignas primarias, incluido carcinoma no cutáneo, en el 9 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. La segunda neoplasia maligna primaria más frecuente fue cáncer de piel (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular de la piel), informado en el 6 % de los pacientes. Se les debe indicar a los pacientes que deben usar protección solar.

#### Arritmias cardíacas

Se ha producido fibrilación auricular y aleteo auricular en el 2 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Los pacientes con factores de riesgo cardíaco, hipertensión e infecciones agudas pueden presentar un mayor riesgo. Se informaron eventos de Grado 3 o mayor en el 0,6 % de los pacientes tratados con BRUKINSA como monoterapia. Se debe controlar al paciente para detectar signos y síntomas de fibrilación y aleteo auriculares y tratarlo según corresponda.

#### Toxicidad embriofetal

Según los datos en animales, BRUKINSA puede provocar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. La administración de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis provocó toxicidad embriofetal, incluidas malformaciones en exposiciones 5 veces superiores a las informadas en pacientes con la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día. Se les debe indicar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA y, al menos, una semana después de la última dosis. Se les debe indicar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo durante el tratamiento y, al menos, una semana después de la última dosis. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si una paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, se le debe informar a la paciente el potencial daño al feto.

#### Embarazo

#### Resumen del riesgo

Sobre la base de los datos en animales, BRUKINSA puede provocar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles sobre el uso de BRUKINSA

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en mujeres embarazadas como para informar un riesgo de malformaciones congénitas, aborto espontáneo o desenlaces congénitos adversos asociado al medicamento. En estudios de reproducción animal, la administración por vía oral de zanubrutinib a ratas preñadas durante el período de organogénesis se asoció con malformación cardíaca del feto en dosis, aproximadamente, 5 veces mayores a la exposición humana (ver Datos en animales). Se debe informar a las mujeres que deben evitar quedar embarazadas mientras estén tomando BRUKINSA. Si se utiliza BRUKINSA durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras se encuentre en tratamiento con BRUKINSA, se le debe informar el potencial daño al feto.

Se desconoce el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo subyacente de anomalías congénitas, aborto espontáneo u otros desenlaces adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo subyacente estimado de anomalías congénitas mayores y aborto espontáneo en los embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y 15 % a 20 %, respectivamente.

## Datos

### Datos en animales

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad para el desarrollo embrionofetal en ratas y en conejos. Se administró zanubrutinib por vía oral a ratas preñadas durante el período de la organogénesis en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día. Se observaron malformaciones en el corazón (corazones bicamerales y tricamerales) en todos los niveles de dosis en ausencia de toxicidad materna. La dosis de 30 mg/kg/día es, aproximadamente, 5 veces la exposición (area under the curve, AUC) en los pacientes que reciben la dosis recomendada de 160 mg dos veces al día.

La administración de zanubrutinib a conejas preñadas durante el período de organogénesis en dosis de 30, 70 y 150 mg/kg/día dio lugar a pérdida posimplantación con la dosis más alta. La dosis de 150 mg/kg es, aproximadamente, 32 veces la exposición (área under the curve, AUC) en los pacientes que reciben la dosis recomendada y se asoció con toxicidad materna.

En un estudio de toxicidad en el desarrollo pre- y posnatal, se administró zanubrutinib por vía oral a ratas en dosis de 30, 75 y 150 mg/kg/día desde el momento de la implantación hasta el destete. El peso corporal de las crías de los grupos de las dosis intermedia y alta habían disminuido antes del destete, y todos los grupos de dosis presentaron hallazgos oculares adversos (p. ej., cataratas, ojos saltones). La dosis de 30 mg/kg/día es, aproximadamente, 5 veces el AUC en los pacientes que reciben la dosis recomendada.

### Lactancia

### Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de zanubrutinib ni sus metabolitos en la leche humana, ni sobre los efectos para el lactante ni para la producción de la leche. Debido a las reacciones adversas serias potenciales de BRUKINSA para el lactante, se debe indicar a las mujeres en período de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con BRUKINSA y durante, al menos, dos semanas después de la última dosis.

### Mujeres y hombres en edad fértil

### Prueba de embarazo

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda realizar pruebas de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BRUKINSA.

#### Anticoncepción

##### Mujeres

BRUKINSA puede provocar daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino con capacidad para concebir que utilicen anticoncepción eficaz durante el tratamiento con BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con este fármaco, se le debe informar el potencial daño al feto.

##### Hombres

Se debe informar a los hombres que deben evitar engendrar un hijo mientras estén recibiendo BRUKINSA y durante, al menos, una semana después de la última dosis de BRUKINSA.

##### Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

##### Uso geriátrico

De los 641 pacientes incluidos en los estudios clínicos con BRUKINSA, el 49 % tenía  $\geq 65$  años, mientras que el 16 % tenía  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

##### Disfunción renal

No se recomienda ninguna modificación de la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada ( $CL_{Cr} \geq 30$  ml/min, estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault). Se deben controlar las reacciones adversas de BRUKINSA en los pacientes con disfunción renal grave ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) o que se encuentren en diálisis.

##### Disfunción hepática

No se recomienda ninguna modificación de la dosis de BRUKINSA en los pacientes con disfunción hepática grave. No se ha evaluado la seguridad de BRUKINSA en pacientes con disfunción hepática grave. No se recomienda ninguna modificación de la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Se deben controlar las reacciones adversas a BRUKINSA en los pacientes con disfunción hepática.

##### Carcinogenia, mutagenia y deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenia con zanubrutinib.

El zanubrutinib no fue mutagénico en un ensayo de mutagenicidad bacteriana (Ames), no fue clastogénico en un ensayo de aberración cromosómica en células de mamífero (CHO) y no fue clastogénico en un ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea en ratas.



Se realizó un estudio combinado de la fertilidad y del desarrollo embrionario temprano en ratas macho y hembra en dosis orales de zanubrutinib de 30 a 300 mg/kg/día. A las ratas macho se les administró la dosis 4 semanas antes del apareamiento hasta el apareamiento y a las ratas hembra se les administró la dosis 2 semanas antes del apareamiento hasta el día 7 de gestación. No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en machos ni en hembras, pero con la dosis más alta analizada se observaron anomalías morfológicas en el esperma y un aumento en las pérdidas posimplantación. La dosis alta de 300 mg/kg/día es, aproximadamente, 10 veces la dosis humana recomendada, en función el área de superficie corporal.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas significativas desde el punto de vista clínico se analizan más detalladamente en la sección ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES de este prospecto:

- Hemorragia
- Infecciones
- Citopenias
- Segundas neoplasias malignas primarias
- Arritmias cardíacas

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices observados en los ensayos clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar los índices que se observan en la práctica.

Los datos de la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a BRUKINSA como agente único en dosis de 160 mg dos veces al día en 524 pacientes en los ensayos clínicos BGB-3111-AU-003, BGB-3111-206, BGB-3111-205, BGB-3111-210 y BGB-3111-1002 y a BRUKINSA en dosis de 320 mg una vez al día en 105 pacientes en los ensayos BGB-3111-AU-003 y BGB-3111-1002. Entre los 629 pacientes que recibían BRUKINSA, el 79 % se expuso durante 6 meses o más tiempo y el 61 % se expuso durante más de un año.

En esta población de seguridad agrupada, las reacciones adversas más frecuentes en >10 % de los pacientes que recibían BRUKINSA fueron disminución del recuento de neutrófilos (53 %), disminución del recuento de plaquetas (39 %), infección de las vías respiratorias altas (38 %), disminución del recuento de leucocitos (30 %), disminución de la hemoglobina (29 %), erupción cutánea (25 %), hematomas (23 %), diarrea (20 %), tos (20 %), dolor musculoesquelético (19 %), neumonía (18 %), infección urinaria (13 %), hematuria (12 %), fatiga (11 %), estreñimiento (11 %) y hemorragia (10 %).

Linfoma de células del manto (MCL)

Se evaluó la seguridad de BRUKINSA en 118 pacientes con MCL que recibieron al menos un tratamiento previo en dos ensayos clínicos de un único grupo, BGB-3111-206 [NCT03206970] y BGB-3111-AU-003 [NCT02343120]. La mediana de edad de los pacientes que recibieron BRUKINSA en los estudios BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003 fue de 62 años (rango: 34 a 86), el 75 % eran hombres, el 75 % eran asiáticos, el 21 % eran blancos y el 94 % tenía un grado de actividad según el ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group] de 0 a 1. Los pacientes tenían una mediana de 2 líneas de tratamiento previas (rango: 1 a 4). En el ensayo BGB-3111-206, se requería un recuento de plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/l$  y un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1 \times 10^9/l$  independientemente de la ayuda del

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



factor de crecimiento, enzimas hepáticas  $\leq 2,5$  x el límite superior de la normalidad (upper limit of normal, ULN), bilirrubina total  $\leq 1,5$  x ULN. En el ensayo BGB-3111-AU-003, se requería un recuento de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  y un recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1 \times 10^9/l$  independientemente de la ayuda del factor de crecimiento, enzimas hepáticas  $\leq 3$  x el límite superior de la normalidad, bilirrubina total  $\leq 1,5$  x ULN. En ambos ensayos se exigía un CLcr  $\geq 30$  ml/min. En ambos ensayos se excluyeron los pacientes con alotrasplante de precursores hematopoyéticos previo, exposición a un inhibidor de BTK, infección conocida por VIH y evidencia serológica de infección por hepatitis B o hepatitis C activa y pacientes que requieran inhibidores potentes del CYP3A o inductores potentes del CYP3A. Los pacientes recibieron BRUKINSA en dosis de 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día. Entre los pacientes que recibían BRUKINSA, el 79 % estuvieron expuestos durante 6 meses o más y el 68 % estuvieron expuestos durante más de un año.

Se produjeron eventos mortales en el término de los 30 días desde la última dosis de BRUKINSA en 8 (7 %) de los 118 pacientes con MCL. Los casos mortales incluyeron neumonía en 2 pacientes y hemorragia cerebral en un paciente.

Se han informado reacciones adversas serias en 36 pacientes (31 %). Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron neumonía (11 %) y hemorragia (5 %).

De los 118 pacientes con MCL que recibieron tratamiento con BRUKINSA, 8 (7 %) pacientes discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas en los ensayos. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la discontinuación del tratamiento fue neumonía (3,4 %). Un (0,8 %) paciente presentó una reacción adversa que dio lugar a una reducción de la dosis (hepatitis B).

En la Tabla 5 se resumen las reacciones adversas en los ensayos BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003.

Tabla 5: Reacciones adversas ( $\geq 10$  %) en pacientes que recibieron BRUKINSA en los ensayos BGB-3111206 y BGB-3111-AU-003



Aparato o sistema	Reacción adversa	Porcentaje de pacientes (N=118)	
		Todos los grados %	Grado 3 o mayor %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia y Disminución del recuento de neutrófilos	38	15
	Trombocitopenia y Disminución del recuento de plaquetas	27	5
	Leucopenia y Disminución del recuento de leucocitos	25	5
	Anemia y Disminución de la hemoglobina	14	8
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas ¶	39	0
	Neumonía §	15	10 <sup>^</sup>
	Infección urinaria	11	0,8
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea †	36	0
	Hematomas *	14	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	23	0,8
	Estreñimiento	13	0
Trastornos vasculares	Hipertensión	12	3,4
	Hemorragia †	11	3,4 <sup>^</sup>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ‡	14	3,4

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	14	1,7
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	12	0

^ Incluye reacción adversa mortal

\* Hematomas incluye todos los términos relacionados que comprendan moretones, hematomas, contusión, equimosis

† Hemorragia incluye todos los términos relacionados que comprendan hemorragia, hematoma

‡ Dolor musculoesquelético incluye dolor musculoesquelético, molestia musculoesquelética, mialgia, dolor de espalda, artralgia, artritis

§ Neumonía incluye neumonía, neumonía micótica, neumonía por *Cryptococcus*, neumonía por *Streptococcus*, neumonía atípica, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias bajas, infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, infección vírica de las vías respiratorias bajas

| Erupción cutánea incluye todos los términos relacionados que comprendan erupción

¶ Infección de las vías respiratorias altas incluye infección de las vías respiratorias altas, infección vírica de las vías respiratorias altas

Otras reacciones adversas significativas desde el punto de vista clínico que se produjeron en <10 % de los pacientes con linfoma de células del manto incluyen hemorragia mayor (que se define como hemorragia de Grado  $\geq 3$  o hemorragia del sistema nervioso central (SNC) de cualquier grado) (5 %), hiperuricemia (6 %) y cefalea (4,2 %).

Tabla 6: Anomalías de laboratorio seleccionadas\* (>20 %) en pacientes con MCL en los estudios BGB-3111-206 y BGB-3111-AU-003

Parámetro de laboratorio	Porcentaje de pacientes (N=118)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Disminución de neutrófilos	45	20
Disminución de plaquetas	40	7
Disminución de la hemoglobina	27	6
Linfocitosis †	41	16
<b>Anomalías químicas</b>		
Aumento del ácido úrico en sangre	29	2,6
Aumento de la ALT	28	0,9

Aumento de la bilirrubina	24	0,9
---------------------------	----	-----

\* En función de las mediciones de laboratorio.

† La linfocitosis asintomática es un efecto conocido de la inhibición de BTK.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre BRUKINSA

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 7: Interacciones medicamentosas que afectan el zanubrutinib

<b>Inhibidores moderados y potentes del CYP3A</b>	
<i>Efecto clínico</i>	• La coadministración con un inhibidor moderado o potente del CYP3A aumenta la $C_{max}$ y el AUC del zanubrutinib [ver <i>Farmacología clínica</i> ], lo que puede aumentar el riesgo de las toxicidades de BRUKINSA.
<i>Prevención tratamiento</i>	o • Reducir la dosis de BRUKINSA cuando se coadministra con inhibidores moderados o potentes del CYP3A [ver <i>Posología y modo de administración</i> ].
<b>Inductores moderados y potentes del CYP3A</b>	
<i>Efecto clínico</i>	• La coadministración con un inductor moderado o potente del CYP3A disminuye la $C_{max}$ y el AUC del zanubrutinib [ver <i>Farmacología clínica</i> ], lo que puede reducir la eficacia de BRUKINSA.
<i>Prevención tratamiento</i>	o • Evitar la coadministración de BRUKINSA con inductores moderados o potentes del CYP3A [ver <i>Posología y modo de administración</i> ].

**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 al teléfono 00571 6460505 Ext 1206, ó a la dirección electrónica [info@tecnofarma.com.co](mailto:info@tecnofarma.com.co) ó [farmacovigilancia@tecnofarma.com.co](mailto:farmacovigilancia@tecnofarma.com.co).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de BRUKINSA es de 160 mg por vía oral dos veces al día o 320 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. BRUKINSA se puede tomar con o sin alimentos. Se les debe indicar a los pacientes que deben tragar las cápsulas enteras acompañadas con agua. Se debe informar a los pacientes que no deben abrir, romper ni masticar las cápsulas. Si se omite una dosis de BRUKINSA, se debe tomar tan pronto como sea posible en el mismo día y el siguiente día se debe retomar el cronograma habitual

Modificación de la dosis en pacientes con disfunción hepática

La dosis recomendada de BRUKINSA para los pacientes con disfunción hepática grave es de 80 mg por vía oral dos veces al día.

Modificaciones de la dosis en caso de interacciones medicamentosas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de BRUKINSA en caso de interacciones medicamentosas se presentan en la Tabla 3

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3: Modificaciones de la dosis para el uso con inhibidores o inductores del CYP3A

Fármaco coadministrado	Dosis recomendada de BRUKINSA
Inhibidor potente del CYP3A	80 mg una vez al día Se debe interrumpir la administración según las recomendaciones para las reacciones adversas [ver Posología y modo de administración].
Inhibidor moderado del CYP3A	80 mg dos veces al día Se debe modificar la dosis según las recomendaciones para las reacciones adversas [ver Posología y modo de administración].
Inductor moderado o potente del CYP3A	Se debe evitar el uso concomitante.

Luego de la discontinuación de un inhibidor del CYP3A, se debe retomar la dosis anterior de BRUKINSA.

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Las modificaciones recomendadas de la dosis de BRUKINSA en caso de reacciones adversas de Grado 3 o mayor se presentan en la Tabla 4:

Tabla 4: Modificación recomendada de la dosis en caso de reacción adversa

Evento	Aparición de la reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial: 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día)
	Primera	Interrumpir BRUKINSA



Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o mayor		Una vez que se haya resuelto la toxicidad con la recuperación a un Grado 1 o menor o al nivel basal: retomar con 160 mg dos veces al día o 320 mg una vez al día
Neutropenia febril de Grado 3	Segunda	Interrumpir BRUKINSA
Trombocitopenia con sangrado significativo de Grado 3		Una vez que se haya resuelto la toxicidad con la recuperación a un Grado 1 o menor o al nivel basal: retomar con 80 mg dos veces al día o 160 mg una vez al día
Neutropenia de Grado 4 (durante más de 10 días consecutivos)	Tercera	Interrumpir BRUKINSA
		Una vez que se haya resuelto la toxicidad con la recuperación a un Grado 1 o menor o al nivel basal: retomar con 80 mg una vez al día
Trombocitopenia de Grado 4 (durante más de 10 días consecutivos)	Cuarta	Discontinuar BRUKINSA

La linfocitosis asintomática no debe considerarse una reacción adversa, y estos pacientes deben continuar tomando BRUKINSA.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201225940

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para zanubrutinib en la indicación “tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (mantle cell lymphoma, MCL) que han recibido, al menos, un tratamiento previo”, el interesado debe:

**Allegar estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento dado que el ensayo clínico pivotal (BGB-3111-206; NCT04116437) la mediana de observación fue de 18.43 meses, que es el mismo tiempo después del cual los pacientes suelen recaer cuando han tenido respuesta favorable inicial a la quimioterapia, de manera que existe incertidumbre si este tratamiento es no inferior o superior a la quimioterapia.**



**Explicar cómo justificar un balance beneficio-riesgo favorable teniendo en cuenta la mortalidad elevada debida a efectos adversos presentada por el interesado, si el beneficio está dado en tasa de respuesta global (ORR), que es una variable subrogada cuya relevancia clínica es controvertible, lo que se hace de mayor importancia dado que no hay un grupo de comparación. La Sala considera que el interesado debe demostrar los beneficios de su producto en sobrevida global o calidad de vida con respecto a los tratamientos en uso.**

**Adicionalmente, la Sala considera que la protección de la nueva entidad química no procede por cuanto:**

- 1. Zanubrutinib es un agente similar a ibrutinib tanto en su estructura como en su mecanismo de acción**
- 2. Se encuentra vencido el periodo de vigencia del registro sanitario del agente ibrutinib**

**Por lo cual, la Sala considera que le aplica el parágrafo 1 del artículo 1 y el literal b del artículo 4 del decreto 2085 de 2002.**

**Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) se requiere allegar el documento correspondiente al PGR, únicamente se evidencia que se diligencia el Formato de presentación de la Evaluación farmacológica, y no se encuentra el anexo del modulo 7-PGR.**

#### **3.1.1.6. AKLIEF**

Expediente : 20194549  
Radicado : 20201243855  
Fecha : 17/12/2020  
Interesado : Galderma S.A.

Composición: Cada g de crema contiene 50 mcg de Trifaroteno

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Aklief está indicado para el tratamiento cutáneo de acné vulgar en la cara, pecho y/o espalda en pacientes a partir de los 9 años, cuando hay comedones, pápulas y pústulas.

Contraindicaciones:

- Mujeres que planean un embarazo
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos

Precauciones y advertencias:

El uso de AKLIEF crema puede causar eritema, descamación, sequedad, escozor / ardor. Para reducir el riesgo de tales reacciones, se debe aconsejar al paciente que use una crema hidratante desde el inicio del tratamiento y, si es necesario, reduzca la frecuencia de aplicación de la AKLIEF crema o la suspenda temporalmente. utilizar. A pesar de las medidas de mitigación, si persisten las reacciones severas, se puede suspender el tratamiento.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El producto no debe aplicarse sobre cortes, abrasiones, piel eccematosa o que sufra de eritema solar.

Al igual que con otros retinoides, se debe evitar el uso de cera como método depilatorio en la piel tratada con AKLIEF.

Si ocurre una reacción que sugiera sensibilidad a cualquiera de los ingredientes, se debe suspender el uso de AKLIEF. El uso concomitante con AKLIEF de productos cosméticos o medicamentos para el acné que tengan efectos de descamación, irritación o resequead debe realizarse con precaución, ya que pueden causar efectos irritantes adicionales.

AKLIEF no debe entrar en contacto con los ojos, párpados, labios o membranas mucosas. En caso de contacto con los ojos, enjuagar inmediatamente con abundante agua tibia.

Se debe evitar la exposición excesiva al sol, incluidas las lámparas ultravioletas o la fototerapia, durante el tratamiento. Se recomienda el uso de un protector solar de amplio espectro resistente al agua con un factor de protección solar (FPS) de 30 o más y ropa protectora en las áreas tratadas cuando no se pueda evitar la exposición.

Este producto contiene propilenglicol (E1520) que puede causar irritación de la piel.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han informado reacciones cutáneas locales (eritema, descamación, sequedad, escozor / ardor) por separado de otras reacciones adversas con el fin de medir la tolerancia local. Estas reacciones cutáneas en la cara son muy frecuentes y de intensidad leve, moderada y severa en el 39%, 29,7% y 6,2% de los pacientes, respectivamente. En la espalda, hasta el 32,9%, 18,9% y 5,2% de los pacientes experimentaron reacciones leves, moderadas y graves, respectivamente. La severidad máxima se manifestó generalmente durante la primera semana para la cara y entre la segunda y la cuarta semana para la espalda y disminuyó con el uso continuo del medicamento.

En los estudios clínicos, los efectos adversos reportados con más frecuencia, como se describe en la Tabla 1 a continuación, son irritación en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación y quemaduras similares a las quemaduras solares en pacientes en el 1,2% a 6,5% de los pacientes tratados con AKLIEF crema.

Lista de reacciones adversas en forma de tabla

Los efectos adversos notificados en los estudios controlados con placebo de fase III de 12 semanas en 1220 pacientes tratados con AKLIEF crema (y en los que el nivel del brazo de AKLIEF excedió al del brazo del vehículo) se presentan en la Tabla 1.

Los efectos adversos se enumeran por clase de sistema de órganos y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1 / 100, <1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1 / 1000, <1/100$ ), raras ( $\geq 1 / 10.000, <1/1000$ ), muy raras ( $<1/10000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 - Reacciones adversas



Tabla 1 - Reacciones adversas

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Efectos adversos
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Frecuente	Irritación en el lugar de la aplicación.
		Prurito en el sitio de aplicación
	Raro	Dolor en el lugar de la aplicación
		Sequedad en el sitio de aplicación.
		Decoloración del sitio de aplicación
		Erosión en el sitio de aplicación
		Erupción en el sitio de la aplicación
	Raro	Hinchazón en el sitio de aplicación
		Eritema en el sitio de aplicación
		Urticaria en el lugar de la aplicación
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Vesículas en el sitio de aplicación
		Quemadura de tipo quemadura solar
	Raro	Irritación de la piel
		Acné
		Dermatitis alérgica
	Raro	Eritema
		Ecceema agrietado
		Dermatitis seborreica
		Sensación de ardor en la piel.
		Grietas en la piel

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Efectos adversos
		Hiperpigmentación de la piel
Trastornos oculares	Raro	Exfoliación de párpados Edema palpebral
Desórdenes gastrointestinales	Raro	Queilitis
Trastornos vasculares	Raro	Soplo congestivo

#### Declaración de sospechas de efectos adversos

Es importante notificar las sospechas de efectos adversos después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud declaran cualquier sospecha de efecto adverso a través del sistema nacional de notificación: Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM) y la red de Centros Regionales de Farmacovigilancia – Sitio web: [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

#### Interacciones:

##### Efecto de la AKLIEF crema en otros medicamentos

Un estudio clínico de interacción farmacológica ha demostrado que la aplicación de trifaroteno no afecta las concentraciones sistémicas de los anticonceptivos hormonales orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

##### Efecto de otros medicamentos sobre AKLIEF Crema

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas para evaluar los efectos de otros medicamentos sobre los niveles sistémicos de trifaroteno.

No hay datos sobre el potencial de interacción farmacodinámica del trifaroteno. El uso concomitante con AKLIEF de cosméticos o medicamentos para el acné con efectos de descamación, irritación o resequedad debe realizarse con precaución, ya que pueden causar efectos irritantes adicionales.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Aplicar una fina capa de AKLIEF crema en las zonas afectadas del rostro y /o espalda una vez al día, por la noche, sobre la piel limpia y seca.

Se recomienda que el médico evalúe la mejora continua del paciente después de tres meses de tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AKLIEF en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal y hepática

AKLIEF no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AKLIEF en niños menores de 9 años.

Modo de administración

Para uso cutáneo únicamente. Antes de usar la bomba por primera vez, debe presionarse varias veces (10 veces como máximo) hasta obtener una pequeña cantidad de crema. La bomba ya está lista para usar.

Aplicar una fina capa de AKLIEF crema en las zonas afectadas del rostro (frente, nariz, mentón y mejillas derecha e izquierda) y en todas las zonas afectadas de la espalda una vez al día, por la noche, sobre la piel limpia y seca:

- una presión de la bomba debería ser suficiente para cubrir la cara (frente, mejillas, nariz y mentón);
- dos presiones de la bomba deberían ser suficientes para cubrir la parte superior de la espalda (parte accesible de la parte superior de la espalda, hombros y pecho). Se puede usar presión adicional para la espalda media y baja en caso de tener acné.

Se debe indicar a los pacientes que eviten el contacto con los ojos, párpados, labios y membranas mucosas, y que se laven las manos después de aplicar el medicamento.

Se recomienda el uso de una crema hidratante si es necesario desde el inicio del tratamiento, dejando suficiente tiempo antes y después de la aplicación de AKLIEF para que la piel se seque.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201243855
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201243855

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales vs. comparador activo que permitan evaluar su no inferioridad o superioridad en su eficacia y/o seguridad frente a tratamientos conocidos de vieja data y disponibles comercialmente. Adicionalmente, debe allegar información clínica adicional en el grupo de niños de 9 a 12 años, pues el número de ellos incluidos en los estudios pivotaes es reducido para establecer un balance beneficio-riesgo en este grupo etario. La Sala llama la atención que en los estudios pivotaes, el criterio de inclusión fue acné moderado a severo y, por lo tanto, la indicación solicitada debe estar acorde.

En cuanto a la solicitud de declaración de nueva entidad química con protección de datos, la Sala considera que la argumentación presentada por el interesado para sustentar su solicitud es insuficiente, por cuanto considera que el principio activo hace parte del grupo de retinoides con los cuales comparte un mismo mecanismo de acción, perfil farmacológico, sin que haya demostrado diferencias que vayan más allá de lo farmacocinético y se manifiesten en superioridad en eficacia o seguridad frente a otros miembros del grupo.

En cuanto a la información para prescribir, en la tabla 1 de reacciones adversas, debe corregir la expresión “soplo congestivo”, lo cual parece un error de traducción.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) se requiere allegar el documento correspondiente el PGR, dentro de la documentación se evidencian el PBRER y el Pharmacovigilance System Master File, pero no se observa el PGR.

### 3.1.1.7 PREVYMIS 240 MG TABLETAS

Expediente : 20194849  
Radicado : 20201250380  
Fecha : 22/12/2020  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

Composición:  
Cada Tableta contiene 240mg de Letermovir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Documento)

Prevymis está indicado para la profilaxis de la infección y de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en receptores adultos de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por las siglas en inglés) seropositivos a CMV [R+].

Contraindicaciones: (Del Documento)



Prevymis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a letermovir o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.

#### Pimozida

La administración concomitante de Prevymis puede dar como resultado un aumento en las concentraciones de pimozida, debido a la inhibición del citocromo P450 (CYP3A) por letermovir, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*.

#### Alcaloides del ergot

La administración concomitante de Prevymis puede resultar en un incremento en las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo.

#### Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina

La administración concomitante de Prevymis en combinación con ciclosporina puede resultar en un incremento significativo en las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede llevar a miopatía o rabdomiólisis.

#### Precauciones y advertencias:

Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

El uso concomitante de Prevymis y ciertos fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden provocar:

- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de fármacos concomitantes o de Prevymis.
- Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del fármaco concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del fármaco concomitante.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A con intervalos terapéuticos estrechos (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), debido a que la administración conjunta puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A. Se recomienda la supervisión cercana y/o el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A administrados conjuntamente.

#### Reacciones adversas:

##### Experiencia de Estudios Clínicos

##### Adultos

Adultos seropositivos a CMV, Receptores [R+] de un HSCT Alogénico

Se evaluó la seguridad de Prevymis en un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001), en el cual 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados con Prevymis (N=373) o con placebo (N=192) hasta la Semana 14 post-trasplante, y se les dio seguimiento para seguridad hasta la Semana 24 post-trasplante.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que se presentaron en por lo menos el 1% de los sujetos en el grupo de Prevymis hasta la Semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que con placebo fueron: náusea, diarrea y vómito (Tabla 2).

Tabla 2: Estudio P001, Reacciones Adversas Reportadas en  $\geq 1\%$  de receptores de HSCT en el Grupo de Prevymis y con una Frecuencia Mayor que con Placebo hasta la Semana 24 Post-Trasplante



Reacción Adversa	Prevymis (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%
diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

En un sujeto se reportó hipersensibilidad como reacción adversa no grave con Prevymis.

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo discontinuaron el medicamento de estudio debido a alguna reacción adversa (4.8% con Prevymis frente a 3.6% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente, que provocaron la discontinuación de Prevymis fueron náusea (1.6%), vómito (0.8%) y dolor abdominal (0.5%).

#### Anormalidades de Laboratorio

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente clínicamente significativos en valores de laboratorio (p. ej. hematología, química y funciones renal y hepática) fue similar en los grupos de Prevymis y de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de o del tiempo hasta el injerto entre los grupos de Prevymis y de placebo.

Se evaluaron los biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos varones en P001. Los cambios desde el inicio del estudio en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B, hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) y testosterona séricas) fueron similares en los grupos de Prevymis y de placebo.

#### Interacciones:

##### Efectos de Otros Fármacos sobre Prevymis

Letermovir es un sustrato de transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y glicoproteínas P (P-gp por sus siglas en inglés) y enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (uridinadifosfato glucuroniltransferasa) 1A1/3 (UGT1A1/3). La co-administración de Prevymis con fármacos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de Prevymis es de 240 mg una vez al día.

No se recomienda la administración conjunta de Prevymis con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, P-gp) y/o enzimas (por ejemplo, UGT) debido a la posibilidad de una disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir.

La administración concomitante de rifampicina dio lugar a un aumento inicial en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1 / 3) que no es clínicamente relevante, seguido de una disminución clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la administración conjunta continuada de rifampina.

##### Efectos de Prevymis sobre Otros Fármacos

La co-administración de Prevymis con midazolam resulta en un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A. La co-administración de Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos CYP3A administrados conjuntamente.



Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de Prevymis con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente.

#### Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras potenciales

Si se realizan ajustes en la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Prevymis, se deben volver a ajustar las dosis, después de que el tratamiento con Prevymis finalice.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos del CYP3A puede ser similar a un inhibidor potente del CYP3A. Consulte la información para prescribir para la dosificación de sustratos del CYP3A con un inhibidor potente del CYP3A.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre agentes que son tanto sustratos del CYP3A como de OATP1B1/3 puede ser diferente del que sucede cuando se administran con Prevymis solo. Consulte la información para prescribir de ambos, el fármaco co-administrado y ciclosporina.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas están basadas en estudios realizados con Prevymis o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con Prevymis.

Tabla 1: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Importantes: se Puede Recomendar Alteración en la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacciones Predichas\*

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de Depuración: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la Concentración†	Comentario Clínico
<b>Anti-arritmicos</b>		
amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de Prevymis con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo frecuente de las concentraciones de amiodarona.
<b>Antibióticos</b>		
Nafcilina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y nafcillin.
<b>Anticoagulantes</b>		
Warfarina#	↓ Concentraciones de Warfarina	La administración conjunta de Prevymis con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Warfarina

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Se debe realizar un monitoreo frecuente de INR mientras la warfarina se coadministra con Prevymis <sup>§</sup> .
<b>Anticonvulsivantes</b>		
Carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y carbamazepina.
Fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenobarbital.
Fenitoína	↓ letermovir ↓ Fenitoína	La administración conjunta de Prevymis con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Prevymis puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenitoína.
<b>Antidiabéticos</b>		
gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de Prevymis con gliburida puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa <sup>§</sup> .
<b>Antifúngicos</b>		
voriconazol <sup>‡</sup>	↓ voriconazol	La co-administración de Prevymis con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha buscando una reducción en la eficacia de voriconazol <sup>§</sup> .
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifabutina
Rifampicina <sup>‡</sup>	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifampicina.
<b>Antipsicóticos</b>		



Tioridazina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y tioridazina
<b>Antagonistas de endotelina</b>		
Bosentan	↓ letermovir	Co-administration of Prevymis with bosentan may decrease plasma concentrations of letermovir.  Co-administration of Prevymis and bosentan is not recommended.
<b>Productos Herbales</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y la hierba de San Juan.
<b>Medicamentos para el tratamiento del Virus de la inmunodeficiencia humana</b>		
Efavirenz	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y efavirenz.
Etravirina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Nevirapina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
<b>Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa</b>		
atorvastatina <sup>‡</sup>	↑ atorvastatina	La co-administración de Prevymis con atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con Prevymis <sup>§</sup> .
pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑ simvastatina	No se recomienda la co-administración de Prevymis y pitavastatina o simvastatina.  Cuando Prevymis se administra en conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina [ver 3 CONTRAINDICACIONES].

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa</p> <p>Ejemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina</p>	<p>↑ concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa</p>	<p>Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis<sup>§</sup>.</p>
<p><b>Inmunosupresores</b></p>		
<p>ciclosporina<sup>‡</sup></p>	<p>↑ ciclosporina</p> <p>↑ letermovir</p>	<p>La co-administración de Prevymis con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina.</p> <p>Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de Prevymis debe reducirse a 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajuste de Dosis en Adultos].</p> <p>Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda<sup>§</sup>.</p>
<p>sirolimus<sup>‡</sup></p>	<p>↑ sirolimus</p>	<p>La co-administración de Prevymis con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda<sup>§</sup>.</p>
<p>tacrolimus<sup>‡</sup></p>	<p>↑ tacrolimus</p>	<p>La co-administración de Prevymis con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda<sup>§</sup>.</p>
<p><b>Inhibidores de la bomba de protones</b></p>		
<p>omeprazol, pantoprazol</p>	<p>↓ omeprazol</p> <p>↓ pantoprazol</p>	<p>La co-administración de Prevymis con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i>), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis<sup>§</sup>.</p>
<p><b>Agentes promotores de la vigilia</b></p>		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y modafinil.
<b>Substratos del CYP2C8<sup>¶</sup></b>		
Ejemplos: repaglinida rosiglitazona	↑ concentraciones de los substratos del CYP2C8	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP2C8.  Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa, durante la co-administración de repaglinida o rosiglitazona <sup>§</sup> .
<b>Substratos del CYP3A<sup>P</sup></b>		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam <sup>‡</sup> , quinidina	↑ concentraciones de los substratos del CYP3A	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP3A.  Cuando Prevymis se co-administre con un sustrato del CYP3A, consulte la información para prescribir para la dosificación del sustrato del CYP3A con un inhibidor moderado del CYP3A <sup>§</sup> .  Se recomienda monitoreo frecuente buscando reacciones adversas relacionadas a estos agentes, durante la co-administración. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los sustratos del CYP3A <sup>§</sup> [ver 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico debido a Interacciones Medicamentosas].
<p>* Esta tabla no es completamente inclusiva.</p> <p>† ↓ =disminución, ↑=incremento</p> <p>‡ Se han estudiado estas interacciones.</p> <p>§ Consultar la información para prescribir correspondiente.</p> <p>¶ Con base en un modelo farmacocinético basado fisiológicamente.</p>		

### Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con Prevymis

No se prevé ninguna interacción medicamentosa clínicamente importante cuando Prevymis se co-administre con inhibidores (P-gp).

No hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de la P-gp y de aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con Prevymis en los estudios clínicos.

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre letermovir y los fármacos siguientes: mofetil micofenolato, fluconazol, posaconazol y anticonceptivos orales. No son necesarios ajustes de dosis cuando se utiliza Prevymis con estos fármacos.



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

General

Prevymis Tabletas

- Administrar con o sin alimentos.
- Deglutir las tabletas enteras. No dividir, triturar ni masticar.

Dosis Omitida

Instruir a los pacientes que, si omiten alguna dosis de Prevymis, deben tomarla tan pronto como se acuerden. Si no lo recuerdan hasta que es hora de la siguiente dosis, indicarles que omitan la dosis que no tomaron y vuelvan al esquema regular. Instruir a los pacientes que no dupliquen su siguiente dosis ni tomen más de la dosis prescrita.

Dosis Recomendada en Adultos

La dosis recomendada de Prevymis es de 480 mg, administrados una vez al día.

Se debe comenzar con Prevymis después del HSCT. Se puede iniciar con Prevymis el día del trasplante y a más tardar 28 días después del mismo. Se puede iniciar con Prevymis antes o después del injerto. Continuar con Prevymis durante 100 días después del trasplante.

Ajuste de Dosis en Adultos

Si se administra Prevymis de manera conjunta con ciclosporina, se debe disminuir la dosis de Prevymis a 240 mg, una vez al día

- Si se inicia tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe disminuir la dosis siguiente de Prevymis a 240 mg una vez al día.
- Si se suspende el tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe aumentar la siguiente dosis de Prevymis a 480 mg una vez al día.
- Si se interrumpe de manera temporal la dosificación de ciclosporina debido a altos niveles de ciclosporina, no es necesario ajustar la dosis de Prevymis.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Prevymis en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis con base en la edad.

Insuficiencia Renal

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis en insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis en insuficiencia hepática de leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda Prevymis para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).



No se recomienda Prevymis en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o grave.

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 allegado mediante radicado No. 20201250380
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201250380

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

**Composición:**

Cada tableta contiene 240mg de letermovir

**Forma farmacéutica:** Tableta

**Indicaciones:**

**Prevymis (letermovir) está indicado para la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).**

**Contraindicaciones:**

Prevymis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a letermovir o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.

**Pimozida**

La administración concomitante de Prevymis puede dar como resultado un aumento en las concentraciones de pimozida, debido a la inhibición del citocromo P450 (CYP3A) por letermovir, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y torsade de pointes.

**Alcaloides del ergot**

La administración concomitante de Prevymis puede resultar en un incremento en las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo.

**Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina**

La administración concomitante de Prevymis en combinación con ciclosporina puede resultar en un incremento significativo en las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede llevar a miopatía o rabdomiólisis.

**Precauciones y advertencias:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Riesgo de reacciones adversas o reducción del efecto terapéutico debido a interacciones medicamentosas:**

El uso concomitante de Prevyomis y ciertos fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden provocar:

- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de fármacos concomitantes o de Prevyomis.
- Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del fármaco concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del fármaco concomitante.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prevyomis con fármacos que son sustratos del CYP3A con intervalos terapéuticos estrechos (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), debido a que la administración conjunta puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A. Se recomienda la supervisión cercana y/o el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A administrados conjuntamente.

**Reacciones adversas:**

**Experiencia de Estudios Clínicos:**

**Adultos:**

**Adultos seropositivos a CMV, Receptores [R+] de un HSCT Alogénico:**

Se evaluó la seguridad de Prevyomis en un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001), en el cual 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados con Prevyomis (N=373) o con placebo (N=192) hasta la Semana 14 post-trasplante, y se les dio seguimiento para seguridad hasta la Semana 24 post-trasplante.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que se presentaron en por lo menos el 1% de los sujetos en el grupo de Prevyomis hasta la Semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que con placebo fueron: náusea, diarrea y vómito (Tabla 2).

**Tabla 2: Estudio P001, Reacciones Adversas Reportadas en  $\geq 1\%$  de receptores de HSCT en el Grupo de Prevyomis y con una Frecuencia Mayor que con Placebo hasta la Semana 24 Post-Trasplante**

Reacción Adversa	Prevyomis (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%
diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

En un sujeto se reportó hipersensibilidad como reacción adversa no grave con Prevyomis.

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo descontinuaron el medicamento de estudio debido a alguna reacción adversa (4.8% con Prevyomis frente a 3.6% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente, que provocaron la discontinuación de Prevyomis fueron náusea (1.6%), vómito (0.8%) y dolor abdominal (0.5%).



#### **Anormalidades de Laboratorio:**

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente clínicamente significativos en valores de laboratorio (p. ej. hematología, química y funciones renal y hepática) fue similar en los grupos de Prevymis y de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de o del tiempo hasta el injerto entre los grupos de Prevymis y de placebo.

Se evaluaron los biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos varones en P001. Los cambios desde el inicio del estudio en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B, hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) y testosterona séricas) fueron similares en los grupos de Prevymis y de placebo.

#### **Interacciones:**

##### **Efectos de Otros Fármacos sobre Prevymis:**

Letermovir es un sustrato de transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y glicoproteínas P (P-gp por sus siglas en inglés) y enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (uridinadifosfato glucuroniltransferasa) 1A1/3 (UGT1A1/3). La co-administración de Prevymis con fármacos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de Prevymis es de 240 mg una vez al día.

No se recomienda la administración conjunta de Prevymis con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, P-gp) y/o enzimas (por ejemplo, UGT) debido a la posibilidad de una disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir.

La administración concomitante de rifampicina dio lugar a un aumento inicial en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1 / 3) que no es clínicamente relevante, seguido de una disminución clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la administración conjunta continuada de rifampina.

##### **Efectos de Prevymis sobre Otros Fármacos:**

La co-administración de Prevymis con midazolam resulta en un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A. La co-administración de Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos CYP3A administrados conjuntamente.

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de Prevymis con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente.

#### **Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras potenciales:**



Si se realizan ajustes en la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Prevymis, se deben volver a ajustar las dosis, después de que el tratamiento con Prevymis finalice.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos del CYP3A puede ser similar a un inhibidor potente del CYP3A. Consulte la información para prescribir para la dosificación de sustratos del CYP3A con un inhibidor potente del CYP3A.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre agentes que son tanto sustratos del CYP3A como de OATP1B1/3 puede ser diferente del que sucede cuando se administran con Prevymis solo. Consulte la información para prescribir de ambos, el fármaco co-administrado y ciclosporina.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas están basadas en estudios realizados con Prevymis o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con Prevymis.

**Tabla 1: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Importantes: se Puede Recomendar Alteración en la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacciones Predichas\***

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de Depuración: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la Concentración†	Comentario Clínico
<b>Anti-arritmicos</b>		
amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de Prevymis con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo frecuente de las concentraciones de amiodarona.
<b>Antibióticos</b>		
Nafcilina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y nafcillin.
<b>Anticoagulantes</b>		
Warfarina#	↓ Concentraciones de Warfarina	La administración conjunta de Prevymis con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Warfarina  Se debe realizar un monitoreo frecuente de INR mientras la warfarina se coadministra con Prevymis <sup>§</sup> .
<b>Anticonvulsivantes</b>		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y carbamazepina.
Fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenobarbital.
Fenitoína	↓ letermovir ↓ Fenitoína	La administración conjunta de Prevymis con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Prevymis puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenitoína.
<b>Antidiabéticos</b>		
gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de Prevymis con gliburida puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa§.
<b>Antifúngicos</b>		
voriconazol‡	↓ voriconazol	La co-administración de Prevymis con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha buscando una reducción en la eficacia de voriconazol§.
<b>Antimicobacterianos</b>		
Rifabutina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifabutina
Rifampicina‡	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifampicina.
<b>Antipsicóticos</b>		
Tioridazina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y tioridazina
<b>Antagonistas de endotelina</b>		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bosentan	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con bosentan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y bosentan.
<b>Productos Herbales</b>		
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y la hierba de San Juan.
<b>Medicamentos para el tratamiento del Virus de la inmunodeficiencia humana</b>		
Efavirenz	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y efavirenz.
Etravirina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Nevirapina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
<b>Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa</b>		
atorvastatina <sup>‡</sup>	↑ atorvastatina	La co-administración de Prevymis con atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con Prevymis <sup>§</sup> .
pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑ simvastatina	No se recomienda la co-administración de Prevymis y pitavastatina o simvastatina.  Cuando Prevymis se administra en conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina.
Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa  Ejemplos: fluvastatina, lovastatina,	↑ concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis <sup>§</sup> .

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pravastatina, rosuvastatina		
<b>Inmunosupresores</b>		
ciclosporina <sup>‡</sup>	↑ ciclosporina  ↑ letermovir	La co-administración de Prevymis con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina.  Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de Prevymis debe reducirse a 240 mg una vez al día.  Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda <sup>§</sup> .
sirolimus <sup>‡</sup>	↑ sirolimus	La co-administración de Prevymis con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda <sup>§</sup> .
tacrolimus <sup>‡</sup>	↑ tacrolimus	La co-administración de Prevymis con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda <sup>§</sup> .
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	La co-administración de Prevymis con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i> ), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis <sup>§</sup> .
<b>Agentes promotores de la vigilia</b>		
Modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir.  No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y modafinil.
<b>Substratos del CYP2C8<sup>¶</sup></b>		



Ejemplos: repaglinida rosiglitazona	↑ concentraciones de los substratos del CYP2C8	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP2C8.  Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa, durante la co-administración de repaglinida o rosiglitazona <sup>§</sup> .
Substratos del CYP3A <sup>P</sup>		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam <sup>‡</sup> , quinidina	↑ concentraciones de los substratos del CYP3A	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP3A.  Cuando Prevymis se co-administre con un sustrato del CYP3A, consulte la información para prescribir para la dosificación del sustrato del CYP3A con un inhibidor moderado del CYP3A <sup>§</sup> .  Se recomienda monitoreo frecuente buscando reacciones adversas relacionadas a estos agentes, durante la co-administración. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los substratos del CYP3A <sup>§</sup> .
<p>* Esta tabla no es completamente inclusiva.</p> <p>† ↓ =disminución, ↑=incremento</p> <p>‡ Se han estudiado estas interacciones.</p> <p>§ Consultar la información para prescribir correspondiente.</p> <p>¶ Con base en un modelo farmacocinético basado fisiológicamente.</p>		

**Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con Prevymis:**

No se prevé ninguna interacción medicamentosa clínicamente importante cuando Prevymis se co-administre con inhibidores (P-gp).

No hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de la P-gp y de aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con Prevymis en los estudios clínicos.

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre letermovir y los fármacos siguientes: mofetil micofenolato, fluconazol, posaconazol y anticonceptivos orales. No son necesarios ajustes de dosis cuando se utiliza Prevymis con estos fármacos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

General:

Prevymis Tabletas

- Administrar con o sin alimentos.
- Deglutir las tabletas enteras. No dividir, triturar ni masticar.

Dosis Omitida:



Instruir a los pacientes que, si omiten alguna dosis de Prevymis, deben tomarla tan pronto como se acuerden. Si no lo recuerdan hasta que es hora de la siguiente dosis, indicarles que omitan la dosis que no tomaron y vuelvan al esquema regular. Instruir a los pacientes que no dupliquen su siguiente dosis ni tomen más de la dosis prescrita.

**Dosis Recomendada en Adultos:**

La dosis recomendada de Prevymis es de 480 mg, administrados una vez al día.

Se debe comenzar con Prevymis después del HSCT. Se puede iniciar con Prevymis el día del trasplante y a más tardar 28 días después del mismo. Se puede iniciar con Prevymis antes o después del injerto. Continuar con Prevymis durante 100 días después del trasplante.

**Ajuste de Dosis en Adultos:**

Si se administra Prevymis de manera conjunta con ciclosporina, se debe disminuir la dosis de Prevymis a 240 mg, una vez al día

- Si se inicia tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe disminuir la dosis siguiente de Prevymis a 240 mg una vez al día.
- Si se suspende el tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe aumentar la siguiente dosis de Prevymis a 480 mg una vez al día.
- Si se interrumpe de manera temporal la dosificación de ciclosporina debido a altos niveles de ciclosporina, no es necesario ajustar la dosis de Prevymis.

**Pacientes Pediátricos:**

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Prevymis en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

**Pacientes Geriátricos:**

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis con base en la edad.

**Insuficiencia Renal:**

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis en insuficiencia renal.

**Insuficiencia Hepática:**

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis en insuficiencia hepática de leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda Prevymis para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

No se recomienda Prevymis en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o grave.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10**

**Así mismo, recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2 del producto PREVYMIS.**



Adicionalmente, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo letermovir es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir e inserto en cuanto a la indicación aprobada en este concepto.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.1.1.8 CALQUENCE® 100 mg

Expediente : 20178372  
Radicado : 20201059742 / 20201252294  
Fecha : 24/12/2020  
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 100 mg de Acalabrutinib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: (Del Documento)

Calquence® (acalabrutinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hemorragia

Han ocurrido eventos hemorrágicos graves, incluyendo eventos mortales, en pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. Se produjo hemorragia importante (eventos hemorrágicos Grado 3 o mayor, graves, o algunos eventos del sistema nervioso central) en el 3,6% de los pacientes, con muertes ocurridas en el 0,1% de los pacientes. En general, sucedieron eventos hemorrágicos, incluyendo equimosis y petequias de cualquier grado, en el 46% de los pacientes con enfermedades malignas hematológicas.

No se conoce bien el mecanismo para los eventos hemorrágicos.

Los pacientes que estén recibiendo agentes antitrombóticos pueden estar en un riesgo aumentado de hemorragia. Úselo con precaución con agentes antitrombóticos y considere

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la posibilidad de monitoreo adicional para detectar signos de hemorragia cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Tenga en cuenta el beneficio-riesgo de suspender CALQUENCE durante 3 días como mínimo, antes y después de cirugía.

#### Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, virales o micóticas), incluyendo eventos mortales en pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia.

Ocurrieron infecciones Grado 3 o mayor en el 18% de estos pacientes. La infección Grado 3 o mayor reportada con mayor frecuencia fue neumonía. Se han presentado infecciones causadas por reactivación del virus de hepatitis B (HBV), aspergilosis, y leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML).

Considere la posibilidad de profilaxis en pacientes que estén en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y trátelos según sea médicamente apropiado.

#### Citopenias

Se han producido citopenias Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (21%), anemia (10%) y trombocitopenia (7%) según las determinaciones de laboratorio, en pacientes con enfermedades malignas hemorrágicas (n=1040) tratadas con CALQUENCE en monoterapia.

Supervise los cuadros hemáticos completos según sea médicamente apropiado.

#### Segundas enfermedades malignas primarias

Se presentaron segundas enfermedades malignas primarias, incluyendo cánceres no de piel, en el 12% de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. La segunda enfermedad maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel, que ocurrió en el 7% de los pacientes. Controle a los pacientes en lo referente a la aparición de cánceres de piel.

#### Fibrilación auricular

En pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia, se presentó fibrilación/flutter auricular Grado 3 en el 1% de los pacientes, y Grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes. Vigile para detectar síntomas (por ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) de fibrilación auricular y flutter auricular, y obtenga un ECG según sea apropiado.

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de CALQUENCE se basa en datos combinados de 1040 pacientes con enfermedades hematológicas malignas que estaban recibiendo CALQUENCE en monoterapia.



Las reacciones adversas (ADRs) más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado, reportadas en pacientes que estaban recibiendo Acalabrutinib, fueron infección, dolor de cabeza, diarrea, equimosis, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, y erupción cutánea.

Las reacciones medicamentosas adversas Grado  $\geq 3$ , reportadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron infección (17,6%), neutropenia (14,2%), y anemia (7,8%).

Se reportaron reducciones de la dosis debido a eventos adversos en el 4,2% de los pacientes. Se reportó discontinuación debido a eventos adversos en el 9,3% de los pacientes. La intensidad media de la dosis fue 98,7%.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo CALQUENCE en monoterapia, como tratamiento para enfermedades hematológicas malignas. La duración media del tratamiento con Acalabrutinib en monoterapia a través del conjunto de datos combinados fue 24,6 meses.

Las reacciones medicamentosas adversas se enumeran de acuerdo con la clase de sistema orgánico (SOC) en MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas están clasificadas según la frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención de CIOMS III y se define como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $>1/100$  a  $<1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1,000$  to  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1000$ ); muy raro ( $<1/10,000$ ); desconocido (no se puede estimar a partir de datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones medicamentosas adversas\* de pacientes con enfermedades malignas hematológicas tratados con Acalabrutinib en monoterapia (n=1040)



MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado $\geq 3$ <sup>†</sup>
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Leucopenia <sup>†</sup>	Muy frecuente (16,2%)	14%
	Neutropenia	Muy frecuente (15,7%)	14%
	Anemia	Muy frecuente (13,8%)	8%
	Trombocitopenia	Frecuente (8,9%)	4,8%
Trastornos cardíacos	Fibrilación/flutter auricular <sup>†</sup>	Frecuente (4,4%)	1,3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente (37,8%)	1,1%
	Mareo	Muy frecuente (13,4%)	0,2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (7%)	0,3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (36,7%)	2,6%
	Náuseas	Muy frecuente (21,7%)	1,2%
	Estreñimiento	Muy frecuente (14,5%)	0,1%
	Dolor abdominal <sup>†</sup>	Muy frecuente (12,5%)	1%
	Vómito	Muy frecuente (13,3%)	0,9%

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>	Fatiga	Muy frecuente (21,3%)	2%
	Astenia	Frecuente (5,3%)	0,8%
<b>Trastornos del metabolismo y nutrición</b>	Síndrome de lisis tumoral <sup>‡</sup>	Infrecuente (0,5%)	0,4%
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Artralgia	Muy frecuente (19,1%)	0,7%
	Dolor musculoesquelético <sup>†</sup>	Muy frecuente (33,1%)	1,5%
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección <sup>†</sup>	Muy frecuente (66,7%)	18%
<b>Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas</b>	Segunda enfermedad maligna primaria <sup>†</sup>	Muy frecuente (12,2%)	4,1%
	SPM excluyendo de piel no melanoma <sup>†</sup>	Frecuente (6,5%)	3,8%
	Enfermedad maligna de piel no melanoma <sup>†</sup>	Frecuente (6,6%)	0,5%
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	Equimosis <sup>†</sup>	Muy frecuente (34,1%)	-
	Erupción cutánea <sup>†</sup>	Muy frecuente (20,3%)	0,6%
<b>Trastornos vasculares</b>	Hemorragia/Hematoma <sup>†</sup>	Muy frecuente (12,6%)	1,8%

<sup>\*</sup>Según los criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

<sup>†</sup>Incluye múltiples términos para ADR.

<sup>‡</sup>Se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por medicamento en el brazo Acalabrutinib en el Estudio ASCEND.

Tabla 4. Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento para Acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

SOC de MedDRA	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3-4
<b>Investigaciones</b> (hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado en los	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	Muy frecuente (41,8%)	20,7%
	Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente (42,6%)	10,1%
	Disminución de las plaquetas	Muy frecuente (31,1%)	6,9%

Según los criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

#### Poblaciones especiales

##### Personas mayores

De los 1040 pacientes en estudios clínicos de CALQUENCE en monoterapia, el 41% era mayor de 65 años y menor de 75 años y el 22% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre pacientes  $\geq$  65 años y más jóvenes.

##### Interacciones:

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib

#### Inhibidores de CYP3A

La coadministración con un inhibidor potente de CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día por 5 días) aumentó la  $C_{máx}$  and AUC de Acalabrutinib 3,7 veces y 5,1 veces en sujetos sanos (N=17), respectivamente.

Al analizar a Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones farmacocinéticas (PBPK) basadas fisiológicamente con inhibidores de CYP3A potentes, moderados, y débiles, no muestran un cambio representativo en el AUC total de los componentes activos.

Tenga en cuenta tratamientos alternativos que no inhiban fuertemente la actividad del CYP3A. Los pacientes que están tomando inhibidores potentes de CYP3A (por ej., ketoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE, deben ser monitoreados más de cerca para detectar reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib

#### Inductores de CYP3A

La coadministración de un inductor potente de CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día por 9 días) redujo la  $C_{máx}$  y AUC de Acalabrutinib un 68% y 77% en sujetos sanos (N=24), respectivamente.

Al analizar a Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A mostraron una disminución de 21-51% en el AUC total AUC de componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una reducción de 25% en el AUC total de componentes activos.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de actividad de CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite el St. John's Wort que puede reducir impredeciblemente las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib. Si no se puede evitar la administración de un inductor potente de CYP3A, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

#### Medicamentos reductores del ácido gástrico

La solubilidad de Acalabrutinib disminuye a medida que aumenta el pH. La coadministración de Acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) redujo el AUC de Acalabrutinib un 53% en sujetos sanos. La coadministración con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol por 5 días) disminuyó el AUC de Acalabrutinib un 43%.

Si se requiere tratamiento con un agente reductor del ácido, considere la posibilidad de usar un antiácido (por ej., carbonato de calcio), o un antagonista de los receptores H2 (por ej., ranitidina o famotidina). Para uso con antiácidos, el intervalo entre la toma de los medicamentos debe ser de 2 horas como mínimo. En lo referente a los antagonistas de receptores H2, CALQUENCE se debe tomar 2 horas antes del antagonista de receptores H2.

Debido al efecto prolongado de los inhibidores de la bomba de protones, la separación de la dosis con inhibidores de la bomba de protones puede no eliminar la interacción con CALQUENCE.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas se pueden alterar por CALQUENCE

Sustratos de CYP3A

Según datos in vitro y modelación de PBPK, no es de esperar una interacción con sustratos de CYP a las concentraciones clínicamente relevantes.

Efectos de Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, sobre los sistemas de transporte de medicamentos

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de BCRP coadministrados (por ej., metotrexato) a través de inhibición de la BCRP intestinal.

El ACP -5862 puede incrementar la exposición a sustratos de MATE1 coadministrados (por ej., metformina) a través de inhibición de la MATE1.

Efecto del alimento sobre acalabrutinib

En sujetos sanos, la administración de una sola dosis de 75 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasa, con alto contenido calórico (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa, y 39 gramos de proteína) no afectó el AUC media en comparación con la administración después de condiciones de ayuno. La C<sub>máx</sub> resultante disminuyó un 73% y el T<sub>máx</sub> se retardó 1-2 horas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con este producto medicinal debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticáncer.

Posología

La dosis recomendada de CALQUENCE es 100 mg (1 cápsula) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg), ya sea como monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre la dosificación recomendada de obinutuzumab.

El intervalo de dosificación es de aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con CALQUENCE se debe continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si un paciente omite una dosis de CALQUENCE por más de 3 horas, instruya al paciente para que tome la siguiente dosis a su hora habitual programada. No se deben tomar cápsulas adicionales de CALQUENCE para reponer una dosis omitida.

Ajustes de la dosis

En la Tabla 1 se muestran las modificaciones recomendadas de la dosis de CALQUENCE para reacciones adversas Grado  $\geq 3$ .



Interrumpa temporalmente a CALQUENCE para manejar una reacción adversa no hematológica Grado  $\geq 3$  relacionada con el tratamiento, trombocitopenia Grado 3 con hemorragia significativa, trombocitopenia Grado 4, o neutropenia Grado 4 que dure más de 7 días. Al solucionarse la reacción adversa Grado 1 o inicial (recuperación), reinicie CALQUENCE según lo recomendado en la Tabla 1.

**Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados para reacciones adversas\***

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
Primera y segunda	Reiniciar a 100 mg dos veces al día
Tercera	Reiniciar a 100 mg diarios
Cuarta	Descontinuar CALQUENCE

\*Reacciones adversas clasificadas por los Criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

En la Tabla 2 se muestra el uso de CALQUENCE con inhibidores o inductores potentes de CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico

**Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico**

	Medicamento coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
<b>Inhibidores de CYP3A</b>	Inhibidor potente de CYP3A	Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inhibidores potentes de CYP3A. Vigile a los pacientes de cerca para detectar reacciones adversas si están tomando inhibidores potentes de CYP3A.
<b>Inductores de CYP3A</b>	Inductor potente de CYP3A	Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de CYP3A. Si estos inductores no se pueden evitar, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.
<b>Agentes reductores del ácido gástrico</b>	Inhibidores de la bomba de protones	Evite el uso concomitante.
	Antagonistas del receptor H2	Tome CALQUENCE 2 horas antes de tomar el antagonista de receptores H2.
	Antiácidos	El intervalo entre la toma de los medicamentos debe ser de 2 horas como mínimo.

#### Método de administración

CALQUENCE se debe deglutir entero con agua a aproximadamente a la misma hora todos los días. CALQUENCE se puede tomar con o sin alimento. La cápsula no se debe masticar, disolver o abrir.

#### Poblaciones especiales de pacientes

##### Personas mayores

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes de edad avanzada (edad  $\geq 65$  años)

##### Daño renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con daño renal leve a moderado (eGFR mayor o igual a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> según lo estimado por la MDRD (ecuación de modificación de la dieta en enfermedad renal). No se ha estudiado la farmacocinética y



seguridad de CALQUENCE en pacientes con daño renal severo (eGFR menor de 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) o enfermedad renal terminal

#### Daño hepático

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes daño hepático leve o moderado (Child-Pugh A, Child-Pugh B, o bilirrubina total entre 1,5-3 veces el límite superior normal [ULN] y cualquier AST). No se recomienda usar CALQUENCE en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C o bilirrubina total >3 veces el ULN y cualquier AST).

#### Enfermedad cardíaca severa

Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa fueron excluidos de los estudios clínicos con CALQUENCE.

#### Población pediátrica y de adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CALQUENCE en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

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. 2020015309 emitido mediante Acta No. 20 de 2020 numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201059742
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201059742

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2020 numeral 3.1.1.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

#### Composición:

**Cada cápsula contiene 100 mg de Acalabrutinib**

**Forma farmacéutica: Cápsula**

#### Indicaciones:

**Calquence® (acalabrutinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).**

#### Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.**

#### Precauciones y advertencias:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Hemorragia:**

Han ocurrido eventos hemorrágicos graves, incluyendo eventos mortales, en pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. Se produjo hemorragia importante (eventos hemorrágicos Grado 3 o mayor, graves, o algunos eventos del sistema nervioso central) en el 3,6% de los pacientes, con muertes ocurridas en el 0,1% de los pacientes. En general, sucedieron eventos hemorrágicos, incluyendo equimosis y petequias de cualquier grado, en el 46% de los pacientes con enfermedades malignas hematológicas.

No se conoce bien el mecanismo para los eventos hemorrágicos.

Los pacientes que estén recibiendo agentes antitrombóticos pueden estar en un riesgo aumentado de hemorragia. Úselo con precaución con agentes antitrombóticos y considere la posibilidad de monitoreo adicional para detectar signos de hemorragia cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Tenga en cuenta el beneficio-riesgo de suspender CALQUENCE durante 3 días como mínimo, antes y después de cirugía.

#### **Infecciones:**

Se han producido infecciones graves (bacterianas, virales o micóticas), incluyendo eventos mortales en pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia.

Ocurrieron infecciones Grado 3 o mayor en el 18% de estos pacientes. La infección Grado 3 o mayor reportada con mayor frecuencia fue neumonía. Se han presentado infecciones causadas por reactivación del virus de hepatitis B (HBV), aspergilosis, y leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML).

Considere la posibilidad de profilaxis en pacientes que estén en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y trátelos según sea médicamente apropiado.

#### **Citopenias:**

Se han producido citopenias Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (21%), anemia (10%) y trombocitopenia (7%) según las determinaciones de laboratorio, en pacientes con enfermedades malignas hemorrágicas (n=1040) tratadas con CALQUENCE en monoterapia.

Supervise los cuadros hemáticos completos según sea médicamente apropiado.

#### **Segundas enfermedades malignas primarias:**

Se presentaron segundas enfermedades malignas primarias, incluyendo cánceres no de piel, en el 12% de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. La segunda enfermedad maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel, que ocurrió en el 7% de los pacientes. Controle a los pacientes en lo referente a la aparición de cánceres de piel.

#### **Fibrilación auricular:**



En pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia, se presentó fibrilación/flutter auricular Grado 3 en el 1% de los pacientes, y Grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes. Vigile para detectar síntomas (por ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) de fibrilación auricular y flutter auricular, y obtenga un ECG según sea apropiado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil general de seguridad de CALQUENCE se basa en datos combinados de 1040 pacientes con enfermedades hematológicas malignas que estaban recibiendo CALQUENCE en monoterapia.

Las reacciones adversas (ADRs) más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) de cualquier grado, reportadas en pacientes que estaban recibiendo Acalabrutinib, fueron infección, dolor de cabeza, diarrea, equimosis, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, y erupción cutánea.

Las reacciones medicamentosas adversas Grado  $\geq 3$ , reportadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) fueron infección (17,6%), neutropenia (14,2%), y anemia (7,8%).

Se reportaron reducciones de la dosis debido a eventos adversos en el 4,2% de los pacientes. Se reportó discontinuación debido a eventos adversos en el 9,3% de los pacientes. La intensidad media de la dosis fue 98,7%.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo CALQUENCE en monoterapia, como tratamiento para enfermedades hematológicas malignas. La duración media del tratamiento con Acalabrutinib en monoterapia a través del conjunto de datos combinados fue 24,6 meses.

Las reacciones medicamentosas adversas se enumeran de acuerdo con la clase de sistema orgánico (SOC) en MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas están clasificadas según la frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención de CIOMS III y se define como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $>1/100$  a  $<1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1,000$  to  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1000$ ); muy raro ( $<1/10,000$ ); desconocido (no se puede estimar a partir de datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones medicamentosas adversas\* de pacientes con enfermedades malignas hematológicas tratados con Acalabrutinib en monoterapia (n=1040)



MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado $\geq 3$ <sup>†</sup>
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Leucopenia <sup>†</sup>	Muy frecuente (16,2%)	14%
	Neutropenia	Muy frecuente (15,7%)	14%
	Anemia	Muy frecuente (13,8%)	8%
	Trombocitopenia	Frecuente (8,9%)	4,8%
Trastornos cardíacos	Fibrilación/flutter auricular <sup>†</sup>	Frecuente (4,4%)	1,3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente (37,8%)	1,1%
	Mareo	Muy frecuente (13,4%)	0,2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (7%)	0,3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (36,7%)	2,6%
	Náuseas	Muy frecuente (21,7%)	1,2%
	Estreñimiento	Muy frecuente (14,5%)	0,1%
	Dolor abdominal <sup>†</sup>	Muy frecuente (12,5%)	1%
	Vómito	Muy frecuente (13,3%)	0,9%

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	Muy frecuente (21,3%)	2%
	Astenia	Frecuente (5,3%)	0,8%
Trastornos del metabolismo y nutrición	Síndrome de lisis tumoral <sup>‡</sup>	Infrecuente (0,5%)	0,4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy frecuente (19,1%)	0,7%
	Dolor musculoesquelético <sup>†</sup>	Muy frecuente (33,1%)	1,5%
Infecciones e infestaciones	Infección <sup>†</sup>	Muy frecuente (66,7%)	18%
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas	Segunda enfermedad maligna primaria <sup>†</sup>	Muy frecuente (12,2%)	4,1%
	SPM excluyendo de piel no melanoma <sup>†</sup>	Frecuente (6,5%)	3,8%
	Enfermedad maligna de piel no melanoma <sup>†</sup>	Frecuente (6,6%)	0,5%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Equimosis <sup>†</sup>	Muy frecuente (34,1%)	-
	Erupción cutánea <sup>†</sup>	Muy frecuente (20,3%)	0,6%
Trastornos vasculares	Hemorragia/Hematoma <sup>†</sup>	Muy frecuente (12,6%)	1,8%

<sup>\*</sup>Según los criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

<sup>†</sup>Incluye múltiples términos para ADR.

<sup>‡</sup>Se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por medicamento en el brazo Acalabrutinib en el Estudio ASCEND.

**Tabla 4. Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento para Acalabrutinib en monoterapia (n=1040)**

SOC de MedDRA	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado en los	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	Muy frecuente (41,8%)	20,7%
	Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente (42,6%)	10,1%
	Disminución de las plaquetas	Muy frecuente (31,1%)	6,9%

Según los criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

**Poblaciones especiales:**

**Personas mayores:**

De los 1040 pacientes en estudios clínicos de CALQUENCE en monoterapia, el 41% era mayor de 65 años y menor de 75 años y el 22% tenía 75 años de edad o más. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre pacientes  $\geq 65$  años y más jóvenes.



#### Interacciones:

**Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib:**

#### Inhibidores de CYP3A:

La coadministración con un inhibidor potente de CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día por 5 días) aumentó la  $C_{máx}$  and AUC de Acalabrutinib 3,7 veces y 5,1 veces en sujetos sanos (N=17), respectivamente.

Al analizar a Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones farmacocinéticas (PBPK) basadas fisiológicamente con inhibidores de CYP3A potentes, moderados, y débiles, no muestran un cambio representativo en el AUC total de los componentes activos.

Tenga en cuenta tratamientos alternativos que no inhiban fuertemente la actividad del CYP3A. Los pacientes que están tomando inhibidores potentes de CYP3A (por ej., ketoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE, deben ser monitoreados más de cerca para detectar reacciones adversas.

**Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib:**

#### Inductores de CYP3A:

La coadministración de un inductor potente de CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día por 9 días) redujo la  $C_{máx}$  y AUC de Acalabrutinib un 68% y 77% en sujetos sanos (N=24), respectivamente.

Al analizar a Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A mostraron una disminución de 21-51% en el AUC total AUC de componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una reducción de 25% en el AUC total de componentes activos.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de actividad de CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite el St. John's Wort que puede reducir impredeciblemente las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib. Si no se puede evitar la administración de un inductor potente de CYP3A, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

#### Medicamentos reductores del ácido gástrico:

La solubilidad de Acalabrutinib disminuye a medida que aumenta el pH. La coadministración de Acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) redujo el AUC de Acalabrutinib un 53% en sujetos sanos. La coadministración con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol por 5 días) disminuyó el AUC de Acalabrutinib un 43%.

Si se requiere tratamiento con un agente reductor del ácido, considere la posibilidad de usar un antiácido (por ej., carbonato de calcio), o un antagonista de los receptores H<sub>2</sub> (por ej., ranitidina o famotidina). Para uso con antiácidos, el intervalo entre la toma de los medicamentos debe ser de 2 horas como mínimo. En lo referente a los



antagonistas de receptores H<sub>2</sub>, CALQUENCE se debe tomar 2 horas antes del antagonista de receptores H<sub>2</sub>.

Debido al efecto prolongado de los inhibidores de la bomba de protones, la separación de la dosis con inhibidores de la bomba de protones puede no eliminar la interacción con CALQUENCE.

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas se pueden alterar por CALQUENCE:

Sustratos de CYP3A:

Según datos in vitro y modelación de PBPK, no es de esperar una interacción con sustratos de CYP a las concentraciones clínicamente relevantes.

Efectos de Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, sobre los sistemas de transporte de medicamentos

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de BCRP coadministrados (por ej., metotrexato) a través de inhibición de la BCRP intestinal.

El ACP -5862 puede incrementar la exposición a sustratos de MATE1 coadministrados (por ej., metformina) a través de inhibición de la MATE1.

Efecto del alimento sobre acalabrutinib:

En sujetos sanos, la administración de una sola dosis de 75 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasa, con alto contenido calórico (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa, y 39 gramos de proteína) no afectó el AUC media en comparación con la administración después de condiciones de ayuno. La C<sub>máx</sub> resultante disminuyó un 73% y el T<sub>máx</sub> se retardó 1-2 horas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con este producto medicinal debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticáncer.

Posología:

La dosis recomendada de CALQUENCE es 100 mg (1 cápsula) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg), ya sea como monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre la dosificación recomendada de obinutuzumab.

El intervalo de dosificación es de aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con CALQUENCE se debe continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitida:



Si un paciente omite una dosis de CALQUENCE por más de 3 horas, instruya al paciente para que tome la siguiente dosis a su hora habitual programada. No se deben tomar cápsulas adicionales de CALQUENCE para reponer una dosis omitida.

#### Ajustes de la dosis:

En la Tabla 1 se muestran las modificaciones recomendadas de la dosis de CALQUENCE para reacciones adversas Grado  $\geq 3$ .

Interrumpa temporalmente a CALQUENCE para manejar una reacción adversa no hematológica Grado  $\geq 3$  relacionada con el tratamiento, trombocitopenia Grado 3 con hemorragia significativa, trombocitopenia Grado 4, o neutropenia Grado 4 que dure más de 7 días. Al solucionarse la reacción adversa Grado 1 o inicial (recuperación), reinicie CALQUENCE según lo recomendado en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados para reacciones adversas<sup>\*</sup>

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
Primera y segunda	Reiniciar a 100 mg dos veces al día
Tercera	Reiniciar a 100 mg diarios
Cuarta	Descontinuar CALQUENCE

\*Reacciones adversas clasificadas por los Criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

En la Tabla 2 se muestra el uso de CALQUENCE con inhibidores o inductores potentes de CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico

Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico

	Medicamento coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
<b>Inhibidores de CYP3A</b>	Inhibidor potente de CYP3A	Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inhibidores potentes de CYP3A. Vigile a los pacientes de cerca para detectar reacciones adversas si están tomando inhibidores potentes de CYP3A.
<b>Inductores de CYP3A</b>	Inductor potente de CYP3A	Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de CYP3A. Si estos inductores no se pueden evitar, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.
<b>Agentes reductores del ácido gástrico</b>	Inhibidores de la bomba de protones	Evite el uso concomitante.
	Antagonistas del receptor H2	Tome CALQUENCE 2 horas antes de tomar el antagonista de receptores H2.
	Antiácidos	El intervalo entre la toma de los medicamentos debe ser de 2 horas como mínimo.

#### Método de administración:

CALQUENCE se debe deglutir entero con agua a aproximadamente a la misma hora todos los días. CALQUENCE se puede tomar con o sin alimento. La cápsula no se debe masticar, disolver o abrir.

#### Poblaciones especiales de pacientes:

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Personas mayores:**

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes de edad avanzada (edad  $\geq$  65 años)

**Daño renal:**

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con daño renal leve a moderado (eGFR mayor o igual a 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> según lo estimado por la MDRD (ecuación de modificación de la dieta en enfermedad renal). No se ha estudiado la farmacocinética y seguridad de CALQUENCE en pacientes con daño renal severo (eGFR menor de 29 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) o enfermedad renal terminal

**Daño hepático:**

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con daño hepático leve o moderado (Child-Pugh A, Child-Pugh B, o bilirrubina total entre 1,5-3 veces el límite superior normal [ULN] y cualquier AST). No se recomienda usar CALQUENCE en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C o bilirrubina total  $>3$  veces el ULN y cualquier AST).

**Enfermedad cardíaca severa:**

Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa fueron excluidos de los estudios clínicos con CALQUENCE.

**Población pediátrica y de adolescentes:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CALQUENCE en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10**

Así mismo, recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20201059742.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2 del producto Calquence. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En cuanto a la solicitud de protección de datos, la Sala considera que acalabrutinib es similar a ibrutinib y ratifica el concepto emitido en el Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, en consecuencia, no recomienda la protección de la nueva entidad química para el producto de la referencia.

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

**3.1.1.9. : ISTURISA® 10 mg**

Expediente: 20194436

Radicado: 20201242264

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha: 16/12/2020  
Interesado: Recordati Rare Diseases S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Oscilodrostat

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:  
Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos

Contraindicaciones  
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

#### Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares (ver sección 4.2), puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat (ver sección 4.5). Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

#### Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas (ver sección 5.1). En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
  - enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
  - medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).
- Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

#### Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes.

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat (ver sección 4.5), ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

#### Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

#### Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).



Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término "insuficiencia suprarrenal" incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia "muy frecuente" en pacientes mujeres.		

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos (ver sección 5.1) y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

#### Interacciones:

##### Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardiaco (ver secciones 4.4 y 5.1). Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

#### Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja (ver sección 5.2).

#### Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodostrat (ver sección 4.4).

#### Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodostrat (ver sección 4.4).

#### Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación (ver también sección 5.2).

#### Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis

repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la C<sub>max</sub> de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La C<sub>max</sub> de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales



#### Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

#### Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día (ver sección 5.2).

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional (ver secciones 4.4 y 4.5). Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo (ver sección 4.4). Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día.

La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día (ver sección 5.2).

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201242264
- Información para Prescribir versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201242264

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para oscilodrostat en la indicación “para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos”, el interesado debe:

**Allegar información clínica de los efectos de oscilodrostat en síndrome de Cushing endógeno en relación con un comparador activo, dado que existen productos aprobados y en uso para esta indicación. El interesado debe explicar las razones para no haber realizado un ensayo clínico con comparador activo como evidencia que soporte el uso del medicamento en la indicación solicitada.**



Por tratarse de un tratamiento a largo plazo debe presentar información clínica con mayor tiempo de seguimiento en la que informe los efectos del tratamiento en la prevención de las complicaciones de la enfermedad.

Adicionalmente, la Sala considera que la protección a la luz del Decreto 2085 de 2002 no procede por cuanto oscilodrostat es un agente similar a otros inhibidores de la enzima 17 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B2 y CYP11B1) tanto en su estructura, como mecanismo de acción e indicaciones.

En cuanto a la solicitud de inclusión de oscilodrostat en el listado de medicamentos vitales no disponibles, la Sala considera que no es procedente, ya que no cumple con los criterios del Decreto 481 de 2004, por cuanto no es un medicamento indispensable dado que existen alternativas farmacológicas para la indicación “tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos”.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisado el PGR versión 1.1 del producto isturisa, se solicita allegar los cuestionarios específicos mencionados en el plan de farmacovigilancia en español.

Se recuerda al interesado que debe diligenciar de manera adecuada el “Formato de presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis” ASS-RSA-FM081, lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato no se encuentra en idioma español, como se indica en los lineamientos de la guía ASS-RSA-GU042.

#### 3.1.1.10. : ISTURISA® 5 mg

Expediente: 20194528  
Radicado: 20201243505  
Fecha: 17/12/2020  
Interesado: Recordati Rare Diseases S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de Oscilodrostat

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por oscilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares (ver sección 4.2), puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat (ver sección 4.5). Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

#### Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas (ver sección 5.1). En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
  - enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
  - medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).
- Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

#### Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat (ver sección 4.5), ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

#### Mujeres en edad fértil

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

#### Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término "insuficiencia suprarrenal" incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia "muy frecuente" en pacientes mujeres.		

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la



interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos (ver sección 5.1) y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

#### Interacciones:

##### Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardiaco (ver secciones 4.4 y 5.1). Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

##### Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja (ver sección 5.2).

##### Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat (ver sección 4.4).

##### Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat (ver sección 4.4).

##### Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación (ver también sección 5.2).

##### Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.



- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.
- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.
- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la Cmax de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La Cmax de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales

#### Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

#### Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día (ver sección 5.2).

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en



orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional (ver secciones 4.4 y 4.5). Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo (ver sección 4.4). Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

**Pacientes de edad avanzada (65 años o más)**

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

**Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

**Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día (ver sección 5.2).

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

**Población pediátrica**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

**Condición de venta:**

Venta con fórmula médica

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## 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
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201243505
- Información para Prescribir versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201243505

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para oscilodrostat en la indicación “para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos”, el interesado debe:

**Allegar información clínica de los efectos de oscilodrostat en síndrome de Cushing endógeno en relación con un comparador activo, dado que existen productos aprobados y en uso para esta indicación. El interesado debe explicar las razones para no haber realizado un ensayo clínico con comparador activo como evidencia que soporte el uso del medicamento en la indicación solicitada.**

**Por tratarse de un tratamiento a largo plazo debe presentar información clínica con mayor tiempo de seguimiento en la que informe los efectos del tratamiento en la prevención de las complicaciones de la enfermedad.**

**Adicionalmente, la Sala considera que la protección a la luz del Decreto 2085 de 2002 no procede por cuanto oscilodrostat es un agente similar a otros inhibidores de la enzima 17 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B2 y CYP11B1) tanto en su estructura, como mecanismo de acción e indicaciones.**

**En cuanto a la solicitud de inclusión de oscilodrostat en el listado de medicamentos vitales no disponibles, la Sala considera que no es procedente, ya que no cumple con los criterios del Decreto 481 de 2004, por cuanto no es un medicamento indispensable dado que existen alternativas farmacológicas para la indicación “tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos”.**

**Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisado el PGR versión 1.1 del producto isturisa, se solicita allegar los cuestionarios específicos mencionados en el plan de farmacovigilancia en español.**

**Se recuerda al interesado que debe diligenciar de manera adecuada el “Formato de presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis” ASS-RSA-FM081, lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato no se encuentra en idioma español, como se indica en los lineamientos de la guía ASS-RSA-GU042.**

**3.1.1.11. : ISTURISA® 1 mg**

Expediente: 20194275  
Radicado: 20201239730  
Fecha: 14/12/2020

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado: Recordati Rare Diseases S.A.S.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene oscilodrostat 1mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares (ver sección 4.2), puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat (ver sección 4.5). Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas (ver sección 5.1). En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
  - enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
  - medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).
- Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

#### Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat (ver sección 4.5), ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

#### Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

#### Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

#### Tabla 1 Reacciones adversas



Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Sincope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término "insuficiencia suprarrenal" incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia "muy frecuente" en pacientes mujeres.		

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos (ver sección 5.1) y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

#### Interacciones:

##### Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardíaco (ver secciones 4.4 y 5.1). Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

#### Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja (ver sección 5.2).

#### Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodostrat (ver sección 4.4).

#### Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodostrat (ver sección 4.4).

#### Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación (ver también sección 5.2).

#### Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4)

cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la C<sub>max</sub> de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La C<sub>max</sub> de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales



#### Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

#### Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día (ver sección 5.2).

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional (ver secciones 4.4 y 4.5). Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo (ver sección 4.4). Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día (ver sección 5.2).

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

#### Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201239730
- Información para Prescribir versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201239730

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para oscilodrostat en la indicación “para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos”, el interesado debe:

**Allegar información clínica de los efectos de oscilodrostat en síndrome de Cushing endógeno en relación con un comparador activo, dado que existen productos aprobados y en uso para esta indicación. El interesado debe explicar las razones para no haber realizado un ensayo clínico con comparador activo como evidencia que soporte el uso del medicamento en la indicación solicitada.**



Por tratarse de un tratamiento a largo plazo debe presentar información clínica con mayor tiempo de seguimiento en la que informe los efectos del tratamiento en la prevención de las complicaciones de la enfermedad.

Adicionalmente, la Sala considera que la protección a la luz del Decreto 2085 de 2002 no procede por cuanto oscilodrostat es un agente similar a otros inhibidores de la enzima 17 $\beta$ -hidroxilasa (CYP11B2 y CYP11B1) tanto en su estructura, como mecanismo de acción e indicaciones.

En cuanto a la solicitud de inclusión de oscilodrostat en el listado de medicamentos vitales no disponibles, la Sala considera que no es procedente, ya que no cumple con los criterios del Decreto 481 de 2004, por cuanto no es un medicamento indispensable dado que existen alternativas farmacológicas para la indicación “tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos”.

Así mismo, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisado el PGR versión 1.1 del producto isturisa, se solicita allegar los cuestionarios específicos mencionados en el plan de farmacovigilancia en español.

Se recuerda al interesado que debe diligenciar de manera adecuada el “Formato de presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis” ASS-RSA-FM081, lo anterior por cuanto la información referente al PGR incluida en dicho formato no se encuentra en idioma español, como se indica en los lineamientos de la guía ASS-RSA-GU042.

### 3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

#### 3.2.1 ELIZARIA®

Expediente : 20164753  
Radicado : 20191112859 / 20201032563 / 20201210173  
Fecha : 10/11/2020  
Interesado : Generium Pharmaceutical

Composición:  
Cada mL contiene 10mg de Eculizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Elizaria® está indicado para:

-Tratamiento de pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones.

- Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa)

Contraindicaciones:

Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Eculizumab, a las proteínas murinas u otros componentes del producto.

No inicie el tratamiento con Elizaria®:

- Durante la lactancia

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con HPN:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.
- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis*.

En pacientes con SHUa:

- con una infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta.
- que no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* o que no reciban tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de Elizaria<sup>®</sup>, debe prescribirse con precaución en pacientes con:

- Infecciones sistémicas activas;
- Insuficiencia hepática (debido a la ausencia de experiencia clínica).

La administración de Elizaria requiere seguimiento por parte de un hematólogo.

No administrar mediante bolus intravenoso.

El tratamiento con eculizumab no afecta el componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Embarazo y lactancia

No se realizaron estudios controlados del producto durante el embarazo.

Se sabe que la inmunoglobulina G (IgG) humana pasa a través de la barrera placentaria y, por lo tanto, el eculizumab es capaz de inhibir la actividad terminal del complemento en la sangre fetal. Elizaria<sup>®</sup> no debe utilizarse durante el embarazo, excepto en los casos en que el beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

No se ha establecido si el eculizumab se excreta en la leche materna, pero teniendo en cuenta los efectos adversos potenciales del producto, se recomienda detener la lactancia durante el tratamiento con el producto y dentro de los 5 meses posteriores a su finalización.

Mujeres en potencial de maternidad

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con Elizaria<sup>®</sup> y durante los 5 meses posteriores a su finalización.

Infección meningocócica

El mecanismo de acción de Elisaria<sup>®</sup> sugiere un mayor riesgo de desarrollo de infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*) en el contexto de su uso. Cualquier tipo de serotipo, incluidos los atípicos, por ejemplo, X, pueden ser considerados como serotipos patógenos. Para reducir el potencial de infección, todos los pacientes deben ser inmunizados con la vacuna meningocócica dentro de al menos 2 semanas antes de comenzar el tratamiento con Elizaria<sup>®</sup>. Los pacientes que comenzaron a recibir tratamiento con Elizaria<sup>®</sup> antes de las 2 semanas posteriores a la vacunación contra la infección meningocócica, deben recibir el tratamiento antibacteriano preventivo correspondiente durante las 2 semanas posteriores a la vacunación. Todos los pacientes deben también ser revacunados de acuerdo con los estándares existentes en Colombia. Se recomiendan las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B de *Neisseria meningitidis* (si están disponibles). En algunos casos, la vacunación no proporciona suficiente acción protectora.



Al elegir un medicamento antibacteriano para el tratamiento de la meningitis, se deben seguir estrictamente las recomendaciones oficiales.

Es necesario informar a los pacientes que, en caso de desarrollar dolor de cabeza con fiebre y rigidez en el cuello, o sensibilidad a la luz, deben acudir inmediatamente a recibir atención médica, ya que estos son síntomas característicos de una infección meningocócica.

#### Otras infecciones sistémicas

El mecanismo de acción de Elizaria<sup>®</sup> también sugiere la posibilidad de activar una infección latente, aunque los datos de los estudios clínicos no revelaron diferencias en la frecuencia, gravedad o localización de las infecciones en pacientes que recibieron eculizumab y placebo. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de activar la infección durante el tratamiento con Elizaria<sup>®</sup> y sus posibles síntomas.

#### Reacciones a la infusión

La administración intravenosa de Elizaria<sup>®</sup>, así como la administración de otros fármacos proteicos, puede ir acompañada de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia. A pesar de la falta de datos clínicos sobre el desarrollo de tales reacciones durante el tratamiento con eculizumab, se debe suspender la administración del producto en caso de una reacción grave a la perfusión y se debe prescribir una terapia sintomática.

#### Inmunogenicidad

Se determinó un título de anticuerpos bajo en pacientes que recibieron tratamiento con eculizumab (3,4%) y placebo (4,8%). Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en 3 de 100 (3%) pacientes con SHUa.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab neutralizantes en 1 de 100 pacientes (1%) con SHUa. No se encontró correlación entre el título de anticuerpos y la eficacia clínica del producto o sus efectos secundarios.

#### Inmunización

Antes de iniciar el tratamiento con Elizaria<sup>®</sup>, se recomienda que todos los pacientes con HPN y SHUa reciban vacunación completa de acuerdo con el calendario nacional de vacunación preventiva. Además, todos los pacientes deben recibir la vacuna meningocócica al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento con Elizaria. Las vacunas contra los serotipos A, C, Y, W135 y B (si están disponibles) se recomiendan para la prevención de la infección meningocócica.

Los pacientes menores de 18 años también deben vacunarse contra la influenza hemofílica y el neumococo en estricta conformidad con el calendario nacional de vacunación.

#### Terapia de anticoagulación

Las recomendaciones para el tratamiento anticoagulante no deben cambiarse debido a la prescripción de Elizaria<sup>®</sup>.

#### Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de la HPN

Para controlar la gravedad de la hemólisis intravascular en pacientes con HPN, durante el tratamiento con Elizaria<sup>®</sup>, es necesario determinar la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) en el suero sanguíneo. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida por el rango de  $14 \pm 2$  días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

#### Exámenes de laboratorio durante el tratamiento de SHUa



La microangiopatía trombótica (TMA por sus siglas en inglés) debe controlarse en pacientes con SHUa durante el tratamiento con Elizaria<sup>®</sup> mediante el control regular del recuento de plaquetas, la actividad de la enzima lactato deshidrogenasa y la creatinina sérica. Si es necesario, el ajuste de la dosis durante el período de terapia de apoyo, la frecuencia de administración del producto definida en un rango de  $14 \pm 2$  días se puede aumentar a 1 vez cada 12 días.

#### Interrupción del tratamiento en pacientes con HPN

Los pacientes cuya terapia con Elizaria<sup>®</sup> se ha suspendido deben ser monitoreados para proporcionar control de la hemólisis intravascular. Los signos de hemólisis severa son: actividad sérica de LDH mayor que antes del inicio del tratamiento con Elizaria<sup>®</sup>, en combinación con uno de los siguientes parámetros: disminución de más del 25% de la población de células con HPN (en ausencia de un efecto de dilución en caso de transfusión sanguínea) durante 1 semana o antes; concentración de hemoglobina inferior a 50 g/L o su disminución en más de 40 g/L durante 1 semana o antes; la aparición de angina de pecho o aumento de su gravedad; desórdenes mentales; Incremento de la concentración de creatinina en sangre en un 50% o trombosis. La duración del seguimiento para los pacientes después de la interrupción del tratamiento con Elizaria<sup>®</sup> debe ser de al menos 8 semanas.

En caso de signos de hemólisis severa después de la interrupción del tratamiento, se recomienda prescribir una transfusión sanguínea (masa de glóbulos rojos) o realizar una transfusión sanguínea de intercambio si, según los datos de citometría de flujo, la población de células HPN es  $> 50\%$  del recuento total de glóbulos rojos, y también para prescribir anticoagulantes, corticosteroides o reanudar la terapia con Elisaria<sup>®</sup>. Los datos de seguimiento de 16 pacientes con HPN en los que se suspendió el tratamiento con eculizumab no revelaron un aumento en la intensidad de la hemólisis intravascular.

#### Interrupción del tratamiento en pacientes con SHUa

Después de la interrupción del tratamiento con eculizumab, se observó recurrencia de los síntomas de la TMA en algunos pacientes con SHUa; 4 a 127 semanas después de la interrupción del tratamiento. En los estudios clínicos de SHUa, un total de 61 pacientes (21 de ellos niños) dejaron de usar eculizumab, el período de seguimiento promedio fue de 24 semanas. Después de la interrupción del tratamiento, se informaron quince complicaciones graves asociadas con la reanudación de la TMA en 12 pacientes. Dos casos más de manifestaciones graves de TMA ocurrieron en 2 pacientes que recibieron eculizumab a una dosis más baja, fuera del régimen de dosificación aprobado. Se observaron manifestaciones graves de TMA en los pacientes, independientemente de si se habían identificado mutaciones genéticas, un alto riesgo de polimorfismo o autoanticuerpos. Estos pacientes tuvieron complicaciones médicas graves adicionales, entre ellas: fuerte deterioro de la función renal; enfermedades que requieren hospitalización; y la progresión de la ERC a la enfermedad renal terminal que requiere terapia de reemplazo renal.

A pesar de la reanudación del tratamiento con eculizumab, un paciente desarrolló la progresión de la afección a insuficiencia renal terminal. Los pacientes con SHUa que han suspendido el tratamiento con eculizumab deben someterse a un seguimiento médico para controlar los signos y síntomas de complicaciones graves de la microangiopatía trombótica. El monitoreo puede no ser suficiente para predecir o prevenir las manifestaciones graves de microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa después de la discontinuación del producto.

Los signos de manifestación de TMA después de la cancelación de eculizumab son: (1) dos o más cambios re-detectables en uno de los siguientes parámetros: una reducción en el recuento de plaquetas  $\leq 25\%$ , en comparación con el valor inicial o el recuento máximo de plaquetas durante el tratamiento con eculizumab; aumento en la concentración de creatinina sérica  $\geq 25\%$  en comparación con el nivel inicial o el mínimo durante la terapia



con eculizumab; o un aumento en la actividad de la LDH en suero  $\geq 25\%$ , en comparación con el valor inicial o mínimo durante el tratamiento con eculizumab; o (2) cualquiera de los siguientes síntomas: cambios mentales, convulsiones, angina de pecho, dificultad para respirar, trombosis.

En el caso de que se desarrollen complicaciones graves de la TMA después de interrumpir el tratamiento con eculizumab, se recomienda reanudar la terapia con eculizumab, prescribir un tratamiento de mantenimiento mediante plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio o una terapia de mantenimiento específica apropiada que incluya hemodiálisis, respiración artificial o terapia de anticoagulación.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los estudios sobre el efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no revelaron ningún impacto negativo de eculizumab, sin embargo, dada la posibilidad de reacciones adversas durante el tratamiento con el producto (por ejemplo, dolor de cabeza, mareo, debilidad), debe tener cuidado al conducir y al utilizar otro tipo de maquinaria que requiere ánimo vigilante.

#### Excipientes

Los pacientes con una dieta controlada en sodio deben tener en cuenta que cada vial del producto contiene 5.0 mmol de sodio.

#### Reacciones adversas:

El evento adverso más común en el tratamiento con eculizumab fue el dolor de cabeza (observado principalmente en el ciclo inicial del tratamiento). El evento adverso más grave fue la sepsis meningocócica. Un resumen de los eventos adversos observados durante los ensayos clínicos, así como en el período posterior a la comercialización en pacientes con HPN o SHUa que recibieron terapia de referencia, clasificados por clase de órganos del sistema (MedDRA) y por incidencia según la OMS: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); no común ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) y muy raro ( $< 1/10.000$ ) se proporcionan a continuación.

Órganos y sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ , $< 1/10$	No común $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$	Raro $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$	Muy raro $< 1/10.000$
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, trombocitopenia, hemólisis	Coagulopatía, coagulación de eritrocitos, trastornos de la coagulación, anemia, linfopenia		
Trastornos cardiacos			Sensación de latido del corazón		
Trastornos del oído y del laberinto			Tinnitus; vértigo vestibular		
Trastornos endocrinos			Hipertiroidismo		
Trastornos oculares			Irritación conjuntival, visión borrosa		



Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, constipación, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos.	Distensión abdominal, reflujo gastroesofágico, dolor de las encías, peritonitis		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Sensación de malestar en el pecho, escalofríos, debilidad, edema, fiebre, astenia, síndrome gripal	Dolor en el tórax, parestesia, moretones y dolor en el lugar de la inyección, sofocos		
Trastornos hepatobiliares			Ictericia		
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilácticas	Reacciones de hipersensibilidad		
Infecciones e infestaciones		Infecciones del tracto respiratorio superior, tracto urinario, incluyendo virales, nasofaringitis, bronquitis, herpes oral, sepsis meningocócica, artritis bacteriana, aspergilosis	Infecciones del tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal, cistitis, sinusitis, infecciones de tejidos y encías dentales, abscesos e inflamación del tejido subcutáneo, infecciones fúngicas, influenza, infecciones causadas por <i>Neisseria</i> y <i>Haemophilus</i> , impétigo, meningitis meningocócica, sepsis, shock séptico, neumonía		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacción inespecífica en el lugar de administración.		
Exploraciones complementarias		Prueba de Coombs positiva	Mayor actividad de la AST, mayor actividad de la ALT, mayor actividad de la GGT, disminución de los niveles de		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



			hemoglobina y hematocrito		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de apetito	Anorexia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor en los huesos, espasmos musculares	Hinchazón de las articulaciones, trismus		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico, melanoma		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Vértigo, disgeusia	Síncope, temblor, parestesia		
Trastornos psiquiátricos			Sueños anormales, ansiedad, depresión, insomnio, cambios de humor, trastornos del sueño		
Trastornos renales y urinarios			Hematuria, insuficiencia renal, disuria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Trastornos menstruales, erección espontánea		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, edema de la membrana mucosa nasal, dolor en la laringe y la faringe, disnea, secreción nasal.	Hemoptisis, picazón en la garganta		

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia, picazón, erupción	Urticaria, dermatitis, eritema, petequias, alteración de la pigmentación de la piel, sudoración excesiva, piel seca		
Trastornos vasculares		Disminución de la presión arterial	Hematoma, aumento de la presión arterial, hipertensión maligna, sofocos, enfermedades de las venas		

#### Información Adicional

Entre los efectos secundarios informados durante todos los estudios clínicos en pacientes con HPN o SHUa, el más grave fue la septicemia meningocócica.

Se detectaron anticuerpos anti-eculizumab en el 2% de los pacientes con HPN y en el 3% de los pacientes con SHUa que recibieron tratamiento con el producto. La formación de anticuerpos es típica de todos los medicamentos proteicos.

Se observaron casos de hemólisis en caso de administración omitida o retrasada de eculizumab en pacientes con HPN.

Se observaron manifestaciones clínicas de microangiopatía trombótica en caso de administración de eculizumab omitida o retrasada en pacientes con SHUa.

#### Pacientes pediátricos

Un análisis generalizado de los datos de seguridad no reveló diferencias en el perfil de seguridad de niños de 11 a 18 años y pacientes adultos con HPN. En los niños, el dolor de cabeza es el evento más común.

Los estudios revelaron que, en niños de 2 meses a 18 años, el perfil de seguridad no difiere del de los pacientes adultos con SHU.

#### Pacientes con otras enfermedades

#### Información de seguridad a partir de otros estudios clínicos

Un análisis generalizado de todos los estudios clínicos con eculizumab (11 estudios, 716 pacientes) con 6 entidades nosológicas diferentes a HPN y SHUa, reveló 1 caso de meningitis meningocócica en un paciente no vacunado con nefropatía glomerular membranosa idiopática.

Para otras reacciones adversas, el análisis de los datos de todos los estudios doble ciego, controlados con placebo en pacientes sin HPN (526 pacientes recibieron eculizumab, 221 pacientes recibieron placebo), con una frecuencia del 2% o más en comparación con el grupo de placebo, reveló las siguientes reacciones adversas: infecciones del tracto respiratorio superior, erupciones y lesiones.

#### Sobredosis



No se han conocido casos de sobredosis con eculizumab.

**Interacciones:**

Elizaria solo se puede mezclar con solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de cloruro de sodio al 0,45% o solución inyectable de dextrosa (glucosa) al 5%.

Vía de administración: Intravenosa

**Dosificación y Grupo etario:**

Posología y Método de Administración

Infusión intravenosa por goteo durante 25 a 45 minutos para adultos y de 1 a 4 horas para pacientes pediátricos.

**Hemoglobinuria paroxística nocturna**

El curso de tratamiento para pacientes adultos ( $\geq 18$  años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 600 mg de Elizaria<sup>®</sup> una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 900 mg de Elizaria<sup>®</sup> en la semana 5 con administración adicional de 900 mg de Elizaria<sup>®</sup> cada  $14 \pm 2$  días.

Para pacientes con HPN menores de 18 años, la dosis de Elizaria<sup>®</sup> se determina según el peso del niño:

Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
$\geq 40$ kg	600 mg una vez a la semana durante 4 semanas	900 mg en la semana 5; luego 900 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

**Síndrome hemolítico-urémico atípico**

El curso de tratamiento para pacientes adultos ( $\geq 18$  años) incluye un ciclo inicial de 4 semanas seguido de un ciclo de terapia de mantenimiento.

Ciclo inicial: 900 mg de Elizaria<sup>®</sup> una vez a la semana durante 4 semanas.

Tratamiento de mantenimiento: 1200 mg de Elizaria<sup>®</sup> en la semana 5 con administración adicional de 1200 mg de Elizaria<sup>®</sup> cada  $14 \pm 2$  días.

Para pacientes con SHUa menores de 18 años, la dosis de Elizaria<sup>®</sup> se determina según el peso del niño:



Peso del paciente	Ciclo inicial	Terapia de mantenimiento
≥40 kg	900 mg una vez a la semana durante 4 semanas	1200 mg en la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas
30...<40 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	900 mg en la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
20...<30 kg	600 mg una vez a la semana durante 2 semanas	600 mg en la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
10...<20 kg	600 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
5...<10 kg	300 mg una vez a la semana durante 1 semana	300 mg en la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas

Se requiere la administración de una dosis adicional de Elizaria® en caso de plasmaféresis, transfusión de plasma de intercambio o infusión de plasma fresco congelado:

Tipo de procedimiento	Dosis previa de Elizaria®	Dosis adicional de Elizaria® después del procedimiento	Tiempo de la administración adicional de Elizaria®
Plasmaféresis o transfusiones de plasma de intercambio	300 mg	300 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	Dentro de los 60 minutos posteriores a cada plasmaféresis o transfusión de plasma de cambio.
	≥ 600 mg	600 mg por plasmaféresis o transfusión de plasma de intercambio	
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por unidad de plasma fresco congelado	60 minutos antes de la infusión de cada unidad de plasma fresco congelado

#### Poblaciones específicas

##### Uso geriátrico

El producto puede ser prescrito a pacientes mayores de 65 años. No se requieren un régimen de dosificación ni precauciones especiales, aunque la experiencia clínica con el tratamiento en este grupo de edad es limitada.

##### Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de Elizaria® en este grupo de pacientes.

##### Deterioro hepático

No se han realizado estudios especiales sobre la eficacia y seguridad de Elizaria en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica



**Solicitud:** El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020035754 del 21 de octubre de 2020. con el fin de revocar dicha resolución, y que, en consecuencia,

- Conceda la evaluación farmacológica al producto Elizaria® Eculizumab 10 mg/mL, Concentrado para solución para infusión, Vial de vidrio tipo I x 30 mL (Unidosis 300 mg).
- Se apruebe el Inserto Inserto INS-ECU-300-UN 12-06-2019
- En subsidio de lo anterior, se solicita que el trámite invocado por el señor Julio César Villamil Torres, actuando en calidad de apoderado de la sociedad Generium S.A., y efectuado mediante escrito No. 20191112859 del 14 de junio de 2019 se suspenda hasta que cese de manera razonable la fuerza mayor que ha impedido dar continuidad a la visita de certificación de BPM para el fabricante GENERIUM S.A.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada y los argumentos presentados en el trámite de recurso de reposición con número de radicado 20201210173 del 10/11/2020 y aunque los datos aportados para la evaluación permiten evidenciar algunas diferencias analíticas en atributos de caracterización entre los productos Elizaria y Soliris (principio activo Eculizumab), dichas diferencias fueron reconsideradas dadas las características particulares para este tipo de anticuerpo al no presentar funciones efectoras del tipo Fc y el marco de referencia sanitario bajo el que se encuentra inmerso este producto, la similaridad se confirma por la totalidad de la evidencia aportada por el usuario, información que en conjunto permite establecer un balance riesgo beneficio favorable sobre el producto de la referencia, por tanto, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

**Composición:**

Cada Vial con 30 mL contiene Eculizumab 300 mg (10 mg/mL).

**Forma farmacéutica:** Concentrado para solución para infusión

**Indicaciones:**

Elizaria® (eculizumab) está indicado para el tratamiento de los pacientes con:

**Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN).  
Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa).**

**Contraindicaciones:**

Elizaria® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al eculizumab, a las proteínas murinas u otros componentes del producto.

El tratamiento con eculizumab no debe ser iniciado en pacientes:

- Con infección por Neisseria meningitidis no resuelta;
- Que en la actualidad no estén vacunados contra Neisseria meningitidis a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación

**Precauciones y advertencias:**

No se prevé que eculizumab afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### **Infección meningocócica**

Debido a su mecanismo de acción, el uso de Eculizumab aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo.

Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de eculizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con eculizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con eculizumab antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica, deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluidos HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab. Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con eculizumab y deben facilitarles un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente.

### **Otras infecciones sistémicas**

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con eculizumab debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y bacterias encapsuladas. Se han reportado infecciones serias con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Se debe aconsejar a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea así como sugerir la realización periódica de pruebas para los pacientes en riesgo.

### **Reacciones asociadas a la perfusión**

La administración de eculizumab puede causar reacciones asociadas a la perfusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de



hipersensibilidad (incluida anafilaxia). No obstante, en los estudios realizados sobre la HPN, el SHUa y otras enfermedades, los trastornos del sistema inmunitario aparecidos durante las 48 horas después de la administración de Eculizumab no fueron distintos de los observados con placebo. En los ensayos clínicos, ningún paciente con HPN o SHUa experimentó una reacción debida a la perfusión que obligara a interrumpir la administración de Eculizumab. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la perfusión debe interrumpirse la administración de eculizumab, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

#### **Inmunogenicidad**

En los diferentes ensayos clínicos se han detectado, de forma infrecuente, respuestas de anticuerpos en pacientes tratados con eculizumab. En los ensayos de HPN controlados con placebo se han notificado respuestas de anticuerpos bajos, siendo esa frecuencia similar con eculizumab (3,4 %) y con placebo (4,8 %).

En pacientes con SHUa tratados con eculizumab, se han detectado anticuerpos a Eculizumab en 3/100 (3%) mediante un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia (ECL). 1/100 (1 %) pacientes con SHUa han tenido niveles bajos positivos para anticuerpos neutralizantes.

#### **Vacunación**

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con eculizumab, los pacientes con HPN y SHUa se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de eculizumab a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con eculizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con eculizumab antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes.

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra Haemophilus influenzae e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN y SHUa, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis (HPN) y MAT (SHUa). Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

#### **Tratamiento anticoagulante**

El tratamiento con eculizumab no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

#### **Tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa**

En un ensayo de extensión abierta, los médicos tenían la opción de ajustar los tratamientos inmunosupresores de fondo. En este escenario, se observó una disminución de la dosis diaria de al menos 1 inmunosupresor en el 47 % de los pacientes. El motivo más frecuente para cambiar el tratamiento inmunosupresor fue



la mejoría en los síntomas de la MG mientras recibían tratamiento con eculizumab. Cuando se reducen o interrumpen los tratamientos con inmunosupresores e inhibidores de la colinesterasa, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de exacerbación de la enfermedad.

#### Monitorización de Pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban eculizumab, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de  $14 \pm 2$  días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

#### Monitorización de Pruebas de laboratorio en SHUa

Los pacientes con SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT), incluyendo recuento de plaquetas, niveles séricos de lactato deshidrogenasa (LDH) y creatinina sérica. Puede ser necesario ajustar la dosis recomendada dentro de la pauta posológica recomendada de  $14 \pm 2$  días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

#### Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con eculizumab para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina  $<5$  g/dl o una disminución  $>4$  g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con eculizumab durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones. Si tras la interrupción de eculizumab se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/ tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son  $>50$  % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con eculizumab. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con eculizumab. No se observó en ellos hemólisis grave.

#### Interrupción del tratamiento en el SHUa

Se han observado en algunos pacientes complicaciones por microangiopatía trombótica (MAT) a las 4 semanas y hasta la semana 127 tras la interrupción del tratamiento. La interrupción del tratamiento solo se debe considerar si está justificada médicamente.

En estudios clínicos de SHUa, 61 pacientes (21 pacientes pediátricos) interrumpieron el tratamiento con eculizumab con una mediana de periodo de seguimiento de 24 semanas. Se observaron quince microangiopatías trombóticas (MAT) graves en 12 pacientes tras la interrupción del tratamiento y ocurrieron 2 MAT graves en 2



pacientes adicionales que recibieron una dosis reducida de eculizumab fuera del régimen de dosificación autorizado. Las complicaciones por MAT graves ocurrieron en pacientes independientemente de si tenían una mutación genética identificada, polimorfismo de alto riesgo o auto-anticuerpos. En estos pacientes ocurrieron complicaciones graves adicionales que incluyeron grave empeoramiento de la función renal, hospitalización relacionada con la enfermedad y progresión a insuficiencia renal terminal requiriendo diálisis. A pesar del reinicio con eculizumab tras la interrupción, un paciente progresó a insuficiencia renal terminal.

Si los pacientes con SHUa suspenden el tratamiento con eculizumab deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de complicaciones graves por microangiopatía trombótica. Tras la interrupción de eculizumab, la monitorización puede resultar insuficiente para predecir o prevenir complicaciones graves por microangiopatía trombótica en pacientes con SHUa.

Tras la interrupción del tratamiento, pueden ser identificadas graves complicaciones por microangiopatía trombótica (i) cualquiera de los 2 siguientes signos o bien por la medida repetida de uno de los dos: una disminución en el recuento plaquetario de 25 % o más en comparación con la línea basal o con el pico del recuento plaquetario durante el tratamiento con eculizumab; un aumento de la creatinina sérica de 25 % o más en comparación con el valor basal o con el punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o bien, un aumento de la LDH sérica de 25 % o más en comparación con el valor inicial o punto más bajo durante el tratamiento con eculizumab, o (ii) por uno de los siguientes signos: un cambio en el estado mental o convulsiones, angina o disnea, o trombosis.

Si se produjeren complicaciones graves por microangiopatía trombótica después de la interrupción de eculizumab, debe considerarse reanudar el tratamiento con eculizumab, tratamiento de soporte con intercambio plasmático o infusión de plasma, o medidas de apoyo órgano-específicas, incluido el apoyo con diálisis renal, apoyo respiratorio con ventilación mecánica o la anticoagulación.

#### Materiales educativos

Todo médico que tenga intención de prescribir eculizumab debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con eculizumab y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad. Los pacientes deben ser instruidos de manera que en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

#### Excipientes

Este medicamento contiene 5 mmol de sodio por 1 vial, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes que reciben dietas pobres en sodio.

#### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 29 estudios clínicos completados y uno en curso que incluyeron 1.407 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones de diez enfermedades, incluyendo HPN y SHUa. La reacción adversa



más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio) y la reacción adversa grave notificada con más frecuencia fue sepsis meningocócica.

#### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN y SHUa. Se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en 1.407 pacientes incluidos en los ensayos globales de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN y SHUa y procedentes de la experiencia poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos MedDRA	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 $< 1/1.000$ )
Infecciones e infestaciones		Neumonía, Infección del tracto respiratorio alto, Nasofaringitis, Infección del tracto urinario, Herpes bucal	Infección meningocócica <sup>a</sup> , Sepsis, Shock séptico, Peritonitis, Infección del tracto respiratorio inferior, Infección fúngica, Infección vírica, Bronquitis, Absceso, Celulitis, Gripe, Infección gastrointestinal, Cistitis, Infección, Sinusitis, Infección de los dientes	Infección por Aspergillus <sup>b</sup> , Artritis bacteriana <sup>b</sup> , Infección gonocócica del tracto genitourinario, Infección por Haemophilus influenzae, Impétigo, Gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, Anemia	Trombocitopenia, Linfopenia	Hemólisis*, Factor de coagulación anormal, Aglutinación de eritrocitos, Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción Anafiláctica, Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves Basedow



Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, Ansiedad, Cambios de humor	Sueños anormales, Alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, Disgeusia, Temblor	Parestesia	Síncope
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y laberinto			Acúfenos, Vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, Hipotensión, Sofocos, Trastorno venoso	Hematoma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, Dolor bucofaringeo	Disnea, Epistaxis, Irritación de la garganta, Congestión nasal, Rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, Vómitos, Náuseas, Dolor abdominal	Estreñimiento, Dispepsia, Distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, Dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, Prurito, Alopecia	Urticaria, Eritema, Petequias, Hiperhidrosis, Sequedad de la piel	Dermatitis, Despigmentación de la piel
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, Dolor muscular, Dolor de las extremidades	Calambres musculares, Dolor óseo, Dolor de espalda, Dolor en el cuello, Hinchazón de las articulaciones	Trismus
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, Disuria,	Hematuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea, Trastornos menstruales	
Trastornos generales y		Pirexia, Escalofríos,	Edema, Molestias torácicas, Astenia,	Extravasación, Parestesia en el

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alteraciones en el lugar de la administración		Fatiga, Enfermedad pseudogripal	Dolor torácico, Dolor en el lugar de la perfusión	lugar de la perfusión, Sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, Incremento de la aspartato aminotransferasa, Incremento de la gamma-glutamilttransferasa , Disminución del hematocrito, Disminución de la hemoglobina	Test de Coombs positivo <sup>b</sup>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la perfusión	

\* Ver apartado Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

<sup>a</sup>=Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de términos preferidos (PTs): sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por Neisseria; b= Reacciones adversas identificadas en los informes poscomercialización.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, incluidos ensayos clínicos de HPN y SHUa, la reacción adversa más grave fue la septicemia meningocócica, la cual es una presentación común de las infecciones meningocócicas en pacientes tratados con eculizumab. Se debe informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de la sepsis meningocócica y deben ser aconsejados de buscar atención médica de forma inmediata. Se han reportado otros casos de especies de Neisseria, incluida la sepsis con Neisseria gonorrhoeae, Neisseria seicca/subflava, Neisseria spp. No especificada.

Se detectaron anticuerpos a eculizumab en un 2 % de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA y en un 3 % de los pacientes con SHUa utilizando un ensayo de puente por ECL.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de eculizumab.

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de eculizumab.

#### Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en un estudio de eculizumab de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes



adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

El perfil de seguridad en los pacientes adolescentes con SHUa (pacientes de 12 años a menores de 18 años de edad) se corresponde al observado en los adultos. En pacientes pediátricos con SHUa (de 2 meses a menores de 18 años de edad) incluidos en estudios con eculizumab, el perfil de seguridad resultó similar al observado en pacientes adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica resultó similar.

#### Pacientes con otras enfermedades

#### Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 13 estudios clínicos completados en los que 856 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN o SHUa fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN o SHUa. No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios 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.

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana (IVIg), puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de anticuerpos monoclonales como eculizumab, y de esa manera disminuir las concentraciones séricas de eculizumab. No se han llevado a cabo estudios de interacción con eculizumab en pacientes tratados con IVIg.

Elizaria solo se puede mezclar con solución de cloruro de sodio al 0,9%, solución de cloruro de sodio al 0,45% o solución inyectable de dextrosa (glucosa) al 5%.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Pacientes adultos

En la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN):



El régimen de administración para la HPN en pacientes adultos (> 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 600 mg de eculizumab administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos, cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 900 mg de eculizumab administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 900 mg de eculizumab administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

En el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

El régimen de administración para el SHUa en pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas de duración, seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: 900 mg de eculizumab administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada semana durante las primeras 4 semanas.
- Fase de mantenimiento: 1200 mg de eculizumab administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos en la quinta semana, seguida de 1200 mg de eculizumab administrados mediante una infusión intravenosa de 25-45 minutos cada  $14 \pm 2$  días.

Pacientes Pediátricos:

Los pacientes pediátricos HPN y SHUa con peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente;

En pacientes HPN y SHUa pediátricos con peso corporal inferior a 40 kg de peso, la pauta posológica de eculizumab consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x 2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Eculizumab no ha sido estudiado en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg. La pauta posológica en pacientes HPN con peso inferior a 40 kg se basa en la pauta posológica utilizada en pacientes con SHUa con peso inferior a 40 kg.



Para pacientes adultos y pacientes pediátricos de SHUa se requiere una dosis adicional de eculizumab en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis, intercambio plasmático o infusión de plasma fresco):

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de eculizumab	Dosis adicional de eculizumab por cada intervención de plasma	Pauta de la Dosis adicional de eculizumab
Plasmaféresis o intercambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	>600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	>300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

**Monitorización del tratamiento:**

Los pacientes SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT).

Se recomienda el tratamiento con eculizumab de por vida, a menos que la interrupción de eculizumab esté clínicamente indicada.

**Población de edad avanzada:**

Eculizumab puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con eculizumab en esta población de pacientes es todavía escasa.

**Pacientes con insuficiencia renal:**

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Pacientes con insuficiencia hepática:**

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

**Forma de administración:**

No administrar la solución diluida como bolo o inyección intravenosa rápida. Eculizumab debe administrarse únicamente mediante infusión intravenosa tal como se describe a continuación.



La solución diluida de eculizumab debe ser administrada por vía intravenosa en 25-45 minutos mediante infusión por gravedad, bomba de jeringa o bomba de infusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de eculizumab durante su administración al paciente.

Los pacientes deben ser monitorizados durante una hora después de la infusión. Si aparecieran acontecimientos adversos durante la administración de eculizumab, la infusión puede hacerse más lentamente o interrumpirse, a discreción del médico. Si la infusión se hace más lentamente, el tiempo total de infusión no debe exceder las dos horas en los adultos y adolescentes y las cuatro horas en los niños menores de 12 años de edad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.9.0.0.N20

Así mismo, recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 2.0.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar la información para prescribir e inserto al presente concepto y allegarlos en la solicitud del registro sanitario.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.2.2. IDACIO

Expediente : 20177223  
Radicado : 20201034579 / 20201237703  
Fecha : 11/12/2020  
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

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 psoriática y artritis temprana.

Espondilitis anquilosante.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Humira 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

Psoriasis en placa:

Adultos: tratamiento de la psoriasis en placa crónica moderada a severa.

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

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

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

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

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

Psoriasis en placa en pediatría

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Precauciones y advertencias:

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 adalimumab. 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

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con IDACIO no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con IDACIO 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 IDACIO.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con IDACIO deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de IDACIO 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 IDACIO en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su Médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su Médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del TNF.

#### Tuberculosis

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

Antes de iniciar la terapia con IDACIO, 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 (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con IDACIO. 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, aún 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 IDACIO.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con IDACIO, de



acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con IDACIO 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 IDACIO. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab 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 IDACIO 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 (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con IDACIO.

#### Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. 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, coccidioisomicosis, 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

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de agentes bloqueadores de TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal.

La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de iDACIOy se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

#### Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado con casos de reciente aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de IDACIO en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición.

#### Neoplasias

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

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 del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada 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 de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representan 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 estaban recibiendo inmunosupresores

concomitantemente.

Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.



Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfomas 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 de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6 mercaptopurina y adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con 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 adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con IDACIO.

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 IDACIO.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización 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 de 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 (p. ej., 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 adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de IDACIO e iniciarse la terapia apropiada.

La cubierta de la aguja de la jeringa contine caucho natural (látex). Esto puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

### 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 (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben IDACIO. Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con IDACIO en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Administración Concomitante de Farnes Biológicos o Antagonistas del TNF:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y 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, se pueden presentar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros Farmes biológicos (p. ej., 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 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y 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 a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide con adalimumab, 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 adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab y 63% de los tratados con placebos 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 IDACIO.

Los pacientes que se tratan con IDACIO 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 adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

#### Insuficiencia Cardiaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar IDACIO en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los debe vigilar cuidadosamente.

#### Procesos Autoinmunes

El tratamiento con IDACIO puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.



Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab 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 IDACIO, la terapia debe discontinuarse.

#### Uso Geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 10,3% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,2% 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.

#### Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis Adalimumab fue estudiado en 8.152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5.312 pacientes que recibieron adalimumab y 3.133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6,1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5,8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común:  $\geq 1/10$ ; común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco común:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (\*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<p>intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.</p>
	Poco común	<p>Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.</p>
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	<p>Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).</p>
	Poco común	<p>Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.</p>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	<p>Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.</p>
	Común	<p>Trombocitopenia, leucocitosis.</p>
	Poco común	<p>Púrpura trombocitopénica idiopática.</p>
	raro	<p>Pancitopenia.</p>

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinitus.
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva.
	Raro	Paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Investigaciones	común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.
<p>* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.</p> <p>** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.</p>		

**Población pediátrica:** En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

**Reacciones en el sitio de la inyección:** En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13,6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7,6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

**Infecciones:** En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

**Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:** No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605,3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn,



colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6,0 (3,7; 9,8) por 1.000 pacientes-año entre 4.622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre 2.828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5,1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4,0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9,7 (6,6; 14,3) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2,6 (1,2; 5,5) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,7 (0,1; 5,2) por 1.000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0,7 (0,2; 3,0) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1,5 (0,4; 5,9) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8,8 por 1.000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10,3 por 1.000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,4 por 1.000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3,4 años e incluyó 5.727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24.568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3.989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de control que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq$  3 x LSN (Límite superior



del rango normal) ocurrieron en 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1,6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0,9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 1,5% de pacientes tratados con adalimumab y 1,0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa recibiendo control, en un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 1,8% de los pacientes tratados adalimumab y 1,8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 2,1% de pacientes tratados con adalimumab y 0,8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo JIA, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.

En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 2,6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios en adultos con enfermedad de Crohn, se observó una incidencia más alta de eventos adversos relacionados con malignidad e infección seria con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparados con adalimumab solo.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV: Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e	Diverticulitis.
Sistema/órgano	Reacción adversa
infestaciones	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobilíares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

\* Para mayor información ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

#### Interacciones:

##### Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes de adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente



(sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio

Vía de administración: Sucutánea

Dosificación y Grupo etario:  
Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de IDACIO para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, anélgicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de IDACIO a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de IDACIO para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con IDACIO.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de IDACIO a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Humira para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes



inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con IDACIO.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de IDACIO a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

#### Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de IDACIO para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

#### Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de IDACIO para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con IDACIO.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, IDACIO puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

#### Pediatría

##### Artritis Idiopática Juvenil

##### Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de IDACIO recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con IDACIO.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IDACIO no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

**Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad**

La dosis de IDACIO recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)											
	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
10												
80	0.2	0.3	0.3	0.3								
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4						
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5				
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	
120	0.3 0.7	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7
130	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140	0.4 0.8*	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	
150	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
160	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
170	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*		
180	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*			

\* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

**Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:**

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal. Un PEN de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Humira en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

**Artritis relacionada con entesitis**



La dosis recomendada de Humira para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Humira en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)											
	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3								
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4						
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5				
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	
120	0.3 0.7	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7
130	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140	0.4 0.8*	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	
150	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
160	0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
170	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*		
180	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*			

\* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

IDACIO no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

#### Enfermedad de Crohn en pediatría

Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas.

Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento como sigue:

- Para enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas.
- Para enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas.



Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

IDACIO no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

#### Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de IDACIO es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de IDACIO en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de IDACIO en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

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. 2020013140 emitido mediante Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la Evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

#### Composición:

Cada vial con 0,8 ml de solución contiene 40 mg de Adalimumab (equivalentes a 50 mg/mL)



**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

**Indicaciones:**

**Adultos:**

**Artritis reumatoide:**

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

**Espondilitis anquilosante:**

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de 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.

**Artritis psoriásica:**

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.

**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:**

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

**Hidradenitis supurativa:**

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

**Pediatría:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Artritis idiopática juvenil

### Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

### Artritis relacionada con entesitis:

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

### Psoriasis en placa en pediatría:

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

### Crohn pediátrico:

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

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

### Precauciones y advertencias:

#### 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 adalimumab. 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 IDACIO no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o



blastomycosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con IDACIO 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 IDACIO.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con IDACIO deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de IDACIO 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 IDACIO en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del TNF.

#### **Tuberculosis**

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

Antes de iniciar la terapia con IDACIO, 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 (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con IDACIO. 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, aún 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 IDACIO.**

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con IDACIO, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con IDACIO 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 IDACIO. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab 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 IDACIO 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 (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con IDACIO.

#### Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. 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, coccidioisimicosis, 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 de TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal.

La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de iDACIO y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

### Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado con casos de reciente aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de IDACIO en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición.

### Neoplasias

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

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 del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada 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 de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representan 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 estaban recibiendo inmunosupresores concomitantemente.



Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfomas 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 de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6 mercaptopurina y adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con 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 adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con IDACIO.

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 IDACIO.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización 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 de 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 (p. ej., 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 adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de IDACIO e iniciarse la terapia apropiada.

La cubierta de la aguja de la jeringa contine caucho natural (látex). Esto puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

### **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 (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben IDACIO. Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con IDACIO en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

#### **Administración Concomitante de Farmes Biológicas o Antagonistas del TNF:**

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y 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, se pueden presentar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros Farmes biológicos (p. ej., 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 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y 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 a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide con adalimumab, 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 adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab 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 adalimumab 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 adalimumab y 63% de los tratados con placebos 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 IDACIO.

Los pacientes que se tratan con IDACIO 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 adalimumab.

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 empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar IDACIO en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los debe vigilar cuidadosamente.

#### Procesos Autoinmunes

El tratamiento con IDACIO puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab 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 IDACIO, la terapia debe discontinuarse.

#### Uso Geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 10,3% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,2% 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.

#### Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis Adalimumab fue estudiado en 8.152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5.312 pacientes que recibieron adalimumab y 3.133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6,1% para pacientes tratados con adalimumab y de 5,8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 1 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común:  $\geq 1/10$ ; común:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco común:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raro:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (\*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 1. Reacciones adversas en estudios clínicos

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral).
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo Infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por micobacterium avium complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares e infecciones bacterianas.
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)*	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas).
	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia.
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis.
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática.
	raro	Pancitopenia.
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional).
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos.
	Común	Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación.
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio.
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa.
	Poco común	Tremor, neuropatía.
	Raro	Esclerosis múltiple.
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular.
	Poco común	Diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinitus.
Trastornos cardiacos*	Común	Taquicardia.
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva.

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Raro	Paro cardiaco.
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma.
	Poco común	Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea.
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náuseas y vómitos.
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca.
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial.
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas.
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa).
	Común	Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis.
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético.
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre).
	Poco común	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico.
Trastornos renales urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal.
	Poco común	Nocturia.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección).
	Común	Dolor en el pecho, edema.
	Poco común	Inflamación
Investigaciones	común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización.
* Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.		
** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta.		

**Población pediátrica:** En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

**Reacciones en el sitio de la inyección:** En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13,6% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7,6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

**Infecciones:** En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,52 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0,03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron



raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

**Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:** No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605,3 pacientes-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6,0 (3,7; 9,8) por 1.000 pacientes-año entre 4.622 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre 2.828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5,1 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 4,0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9,7 (6,6; 14,3) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2,6 (1,2; 5,5) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,7 (0,1; 5,2) por 1.000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0,7 (0,2; 3,0) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 1,5 (0,4; 5,9) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8,8 por 1.000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10,3 por 1.000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,4 por 1.000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3,4 años e incluyó 5.727 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24.568 paciente-año de terapia.

**Autoanticuerpos:** Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3.989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva



aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

**Psoriasis: Aparición y empeoramiento.** Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de AMGEVITA debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

**Elevaciones de las enzimas hepáticas:** En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de control que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de  $ALT \geq 3 \times LSN$  (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3,7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1,6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de  $ALT \geq 3 \times LSN$  ocurrieron en 0,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0,9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de  $ALT \geq 3 \times LSN$  ocurrieron en 1,5% de pacientes tratados con adalimumab y 1,0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa recibiendo control, en un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de  $ALT \geq 3 \times LSN$  ocurrieron en 1,8% de los pacientes tratados adalimumab y 1,8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones  $ALT \geq 3 \times LSN$  ocurrieron en 2,1% de pacientes tratados con adalimumab y 0,8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo JIA, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metrotexato.



En el estudio de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT  $\geq 3 \times$  LSN ocurrieron en 2,6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

**Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina:** En estudios en adultos con enfermedad de Crohn, se observó una incidencia más alta de eventos adversos relacionados con malignidad e infección seria con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparados con adalimumab solo.

**Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV:** Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

**Tabla 2. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV**

Sistema/órgano	Reacción adversa
Infecciones e	Diverticulitis.
Sistema/órgano	Reacción adversa
infestaciones	
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel).
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis.
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular.
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar.
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal.
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática.



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus.
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio.
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre.

\* Para mayor información ver **Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.**

#### Interacciones:

#### Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes de adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidroclorequina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

**Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de adalimumab con exámenes de laboratorio**

**Vía de administración: Subcutánea**

#### Dosificación y Grupo etario:

##### Adultos

**Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).**

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana (Opcional).

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con adalimumab.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

### Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de adalimumab para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con adalimumab.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de adalimumab a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

### Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

**Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento**



**de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.**

#### Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con adalimumab.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, adalimumab puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

#### Pediatría

##### Artritis Idiopática Juvenil

##### Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

**Nota:** El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de adalimumab recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con adalimumab.

Pacientes (2 años de edad o mayores)	Dosis
10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs)	10 mg en semanas alternas
15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs)	20 mg en semanas alternas
Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs)	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

##### Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad

La dosis de adalimumab recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El



volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de adalimumab en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)													
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
80	0.2	0.3	0.3	0.3										
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4								
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5						
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6			
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	

\* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

**Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad:**

Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal. Un pen de 40 mg y una jeringa prellenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de adalimumab en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

**Artritis relacionada con entesitis**

La dosis recomendada de adalimumab para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis



Altura (cm)	Peso corporal total (Kg)												
	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
80	0.2	0.3	0.3	0.3									
90	0.2	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4							
100	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5					
110	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6		
120	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7
130		0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7
140		0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*
150			0.5	0.5	0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*
160			0.5	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
170				0.6	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*
180					0.6	0.7	0.7	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*	0.8*

\* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

\* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

#### Enfermedad de Crohn en pediatría

**Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg:** La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

20 mg en semanas alternas. Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para la dosis de mantenimiento.

**Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg:** La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento:

40 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

#### Psoriasis en Placa en pediatría

La dosis recomendada de adalimumab es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.



No hay relevancia en el uso de adalimumab en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de adalimumab en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

Peso corporal (Kg)	Dosis en Psoriasis pediátrica
13 – 16	0.2 mL (10 mg)
17 – 22	0.3 mL (15 mg)
23 – 28	0.4 mL (20 mg)
29 – 34	0.5 mL (25 mg)
35 – 40	0.6 mL (30 mg)
41 – 46	0.7 mL (35 mg)
47+	0.8 mL (40 mg)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10; 8.1.13.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 4.0 del producto IDACIO.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución N° 2004009455 del 28 de mayo de 2004. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.2.3. REMSIMA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20193243  
Radicado : 20201222397  
Fecha : 26/11/2020  
Interesado : Celltrion Healthcare CO. LTD

Composición:

Cada jeringa precargada de 1 mL contiene Infliximab 120 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Remsima, combinado con metotrexato, está indicado para la reducción de signos y síntomas, así como para la mejora en la función física en:



Pacientes adultos con enfermedad activa cuando la respuesta a los medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluido el metotrexato, ha sido inadecuada.

Pacientes adultos con enfermedad activa y progresiva grave no tratada previamente con metotrexato u otros FARME.

En estas poblaciones de pacientes, se ha demostrado una reducción en la velocidad de progresión de la lesión articular, según lo medido por radiografías

Enfermedad de Crohn

Remsima está indicado para:

El tratamiento de la enfermedad de Crohn moderadamente a gravemente activa, en pacientes adultos que no han respondido pese a un ciclo completo y adecuado de terapia con un corticosteroide y/o un inmunosupresor; o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

El tratamiento de la enfermedad de Crohn activa fistulizante, en pacientes adultos que no han respondido pese a un ciclo completo y adecuado de terapia con tratamiento convencional (que incluye antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora).

Colitis ulcerosa

Remsima está indicado para el tratamiento de colitis ulcerosa moderadamente a gravemente activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional que incluye corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes a o tienen contraindicaciones para tales terapias.

Espondilitis anquilosante

Remsima está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave, en pacientes adultos que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional.

Artritis psoriásica

Remsima está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en pacientes adultos cuando la respuesta a la terapia con FARME previa ha sido inadecuada. Remsima debe administrarse combinado con metotrexato o por sí solo en pacientes que muestran intolerancia al metotrexato o para quienes está contraindicado el metotrexato.

Infliximab ha demostrado mejorar la función física en pacientes con artritis psoriásica y reducir la velocidad de progresión de la lesión articular periférica según lo medido por radiografías en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad.

Psoriasis

Remsima está indicado para el tratamiento de las psoriasis en placa moderada a grave en pacientes adultos que no han respondido a, o que tienen una contraindicación a, o son intolerantes a otra terapia sistémica que incluye ciclosporina, metotrexato o psoraleno ultravioleta A (PUVA).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, a otras proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como sepsis, abscesos e infecciones oportunistas



Pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV de la NYHA)

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de productos medicinales biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Reacción de inyección sistémica/reacción localizada en el sitio de la inyección/hipersensibilidad

Infliximab se ha asociado con reacciones de inyección sistémicas, shock anafiláctico y reacciones de hipersensibilidad retardada

Pueden aparecer reacciones agudas, incluidas reacciones anafilácticas, durante (en segundos) o a las pocas horas después de la administración de infliximab. Si se presentan reacciones agudas, se debe buscar tratamiento médico inmediatamente. Por esta razón, las primeras administraciones intravenosas deben realizarse en lugares donde se disponga inmediatamente de equipos de emergencia, como adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y una vía aérea artificial. Los pacientes pueden ser tratados previamente con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol para prevenir efectos leves y transitorios.

Las reacciones localizadas en el sitio de la inyección, predominantemente de naturaleza leve a moderada, incluyeron las siguientes reacciones limitadas al sitio de la inyección: eritema, dolor, prurito, inflamación, induración, contusiones, hematoma, edema, frío, parestesia, irritación, erupción cutánea, úlcera, urticaria, hemorragia y sarna, que se asociaron con el tratamiento subcutáneo de infliximab. La mayoría de estas reacciones pueden presentarse inmediatamente o dentro de las 24 horas después de la inyección subcutánea. La mayoría de estas reacciones se resolvieron espontáneamente sin ningún tratamiento.

Se pueden desarrollar anticuerpos a infliximab y se han asociado con un aumento en la frecuencia de las reacciones a la perfusión cuando se administra por perfusión intravenosa. Una baja proporción de las reacciones a la perfusión fueron reacciones alérgicas graves. También se ha observado una asociación entre el desarrollo de anticuerpos a infliximab y la reducción de la duración de la respuesta con infliximab administrado por vía intravenosa. La administración concomitante de inmunomoduladores se ha asociado con una menor incidencia de anticuerpos a infliximab y en el caso de infliximab administrado por vía intravenosa, una reducción en la frecuencia de las reacciones a la perfusión. El efecto de la terapia inmunomoduladora concomitante fue más profundo en los pacientes tratados episódicamente que en los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento. Los pacientes que dejan de tomar inmunosupresores antes o durante el tratamiento con infliximab tienen mayor riesgo de desarrollar estos anticuerpos. Los anticuerpos a infliximab no siempre se pueden detectar en las muestras de suero. Si se producen reacciones graves, se debe administrar un tratamiento sintomático y no se debe administrar más infliximab.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad tardía en ensayos clínicos. Los datos disponibles indican un riesgo elevado de hipersensibilidad retardada a medida que aumentan los intervalos sin infliximab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico inmediato si experimentan alguna reacción adversa. Si los pacientes se vuelven a tratar después de un periodo prolongado, debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar signos y síntomas de hipersensibilidad retardada.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Infecciones

Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con infliximab. Debido a que la eliminación de infliximab puede tomar hasta seis meses, el seguimiento debe continuar durante este período. No se debe administrar tratamiento adicional con infliximab si el paciente desarrolla una infección grave o sepsis.

Se debe tener cautela al considerar el uso de infliximab en pacientes con infecciones crónicas o un antecedente de infecciones recurrentes, incluyendo terapia inmunosupresora concomitante. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten la exposición a posibles factores de riesgo de infección, según corresponda.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) media la inflamación y modula las respuestas inmunitarias celulares.

Los datos experimentales muestran que el TNF $\alpha$  es esencial para la eliminación de las infecciones intracelulares. La experiencia clínica muestra que las defensas del paciente contra la infección están comprometidas en algunos pacientes tratados con infliximab.

Debe tenerse en cuenta que la supresión del TNF $\alpha$  puede ocultar síntomas de infección como la fiebre. El reconocimiento temprano de las presentaciones clínicas atípicas de infecciones graves y de las presentaciones clínicas típicas de infecciones raras e inusuales es fundamental para minimizar los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento.

Los pacientes que toman inhibidores del TNF son más susceptibles a infecciones graves.

Se ha observado tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, fúngicas invasivas, virales y otras infecciones oportunistas en pacientes tratados con infliximab. Algunas de estas infecciones han sido fatales; las infecciones oportunistas reportadas con mayor frecuencia con una tasa de mortalidad > 5 % incluyen neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis.

Debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes que desarrollan una nueva infección mientras están en tratamiento con infliximab y someterse a una evaluación de diagnóstico completa. Si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, se debe suspender la administración de infliximab, y se debe iniciar una terapia antimicrobiana o antifúngica apropiada hasta que la infección esté controlada.

### Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa en pacientes que recibían infliximab. Debe tenerse en cuenta que en la mayoría de estos informes, la tuberculosis era extrapulmonar y se presentaba como una enfermedad local o diseminada.

Antes de comenzar el tratamiento con infliximab, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar tanto tuberculosis activa como inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir antecedentes médicos detallados con un antecedente personal de tuberculosis o posible contacto previo con la tuberculosis y terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de detección adecuadas (por ejemplo, una prueba cutánea de tuberculina, una radiografía de tórax y/o una valoración de liberación de interferón gamma) en todos los pacientes (pueden aplicarse recomendaciones locales). Se recomienda que la realización de estas pruebas se registre en la tarjeta de recordatorio para el paciente. Se recuerda a quienes receten medicamentos sobre el riesgo de obtener resultados falsos negativos de la prueba cutánea de tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se diagnostica tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con infliximab. Si se sospecha de tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones que se describen a continuación, se debe considerar muy detenidamente el balance riesgo/ beneficio de la terapia con infliximab.

Si se diagnostica tuberculosis inactiva (“latente”), el tratamiento de la tuberculosis latente debe iniciarse con un tratamiento antituberculoso antes de la iniciación de infliximab, y de acuerdo con las recomendaciones locales.

En los pacientes que tienen varios o significativos factores de riesgo para la tuberculosis y tienen una prueba negativa para la tuberculosis latente, se debe considerar la terapia antituberculosa antes de la iniciación de infliximab.

El uso de la terapia antituberculosa también debe considerarse antes de la iniciación de infliximab en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se puede confirmar un tratamiento adecuado.

Se han reportado algunos casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con infliximab durante y después del tratamiento de la tuberculosis latente.

Se debe informar a todos los pacientes para que busquen asesoramiento médico si aparecen signos/síntomas que sugieran la presencia de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre baja) durante el tratamiento con infliximab o después de este.

#### Infecciones fúngicas invasoras

En los pacientes tratados con infliximab, se debe sospechar de una infección fúngica invasora como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis si desarrollan una enfermedad sistémica grave, y se debe consultar a un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en una etapa temprana al investigar a estos pacientes.

Las infecciones fúngicas invasoras pueden presentarse como enfermedades diseminadas en lugar de localizadas, y las pruebas de antígenos y anticuerpos pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento antifúngico empírico apropiado mientras se realiza un diagnóstico, teniendo en cuenta tanto el riesgo de infección fúngica grave como los riesgos del tratamiento antifúngico.

Para los pacientes que han residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasoras como la histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento con infliximab antes de iniciar una terapia con infliximab.

#### Enfermedad de Crohn fistulizante

Los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con fístulas supurativas agudas no deben iniciar la terapia con infliximab hasta que se haya excluido una fuente de posible infección, específicamente abscesos

#### Reactivación de la hepatitis B (VHB)

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido infliximab, que son portadores crónicos de este virus. Algunos casos han tenido resultados fatales. Los pacientes deben someterse a una prueba de infección del VHB antes de iniciar el tratamiento con infliximab.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los pacientes que tuvieron un resultado positivo en la prueba de infección de VHB, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Debe hacerse un seguimiento riguroso de los portadores del VHB que requieren tratamiento con infliximab para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB durante la terapia y durante varios meses después de su finalización.

No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes que son portadores de VHB con terapia antiviral junto con la terapia antagonista del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Se recomienda interrumpir el tratamiento con infliximab en pacientes que desarrollen una reactivación del VHB e iniciar una terapia antiviral eficaz con un tratamiento de soporte apropiado.

#### Eventos hepatobiliares

Se han observado casos de ictericia y hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune, en la experiencia posterior a la comercialización de infliximab. Se han presentado casos aislados de insuficiencia hepática derivada de un trasplante de hígado o muerte. Los pacientes con síntomas o signos de disfunción hepática deben someterse a una evaluación para ver si hay daño hepático. Si la ictericia y/o ALT se eleva  $\geq 5$  veces por encima del límite normal, se debe interrumpir el uso de infliximab y se debe llevar a cabo una investigación exhaustiva sobre la anormalidad.

#### Administración simultánea del inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Las infecciones graves y la neutropenia se observaron en estudios clínicos con el uso simultáneo de anakinra y otro agente inhibidor del TNF $\alpha$ , etanercept, sin ningún beneficio clínico añadido en comparación con etanercept solo. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas en la combinación del etanercept y la terapia con anakinra, la combinación de la anakinra y otros agentes inhibidores del TNF $\alpha$  también puede producir toxicidades similares. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de infliximab y anakinra.

#### Administración simultánea del inhibidor del TNF-alfa y abatacept

En estudios clínicos, la administración simultánea de antagonistas del TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, incluidas las infecciones graves, en comparación con los antagonistas del TNF solos, sin un mayor beneficio clínico. No se recomienda la combinación de infliximab y abatacept.

#### Administración simultánea con otras terapias biológicas

No existe información suficiente con respecto al uso concomitante del infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab.

No se recomienda el uso concomitante de infliximab con estos productos biológicos debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección y otras posibles interacciones farmacológicas.

#### Cambio entre los FARME biológicos

Se debe tener cuidado y se debe continuar con el seguimiento de los pacientes al cambiar de un producto biológico a otro, ya que la superposición de la actividad biológica puede aumentar aún más el riesgo de reacciones adversas, incluida la infección.

#### Vacunas

Se recomienda que los pacientes, si es posible, se pongan al día con todas las vacunas de acuerdo con las pautas actuales de vacunación antes de iniciar la terapia con Remsima. Los pacientes que toman infliximab pueden recibir vacunas simultáneas, excepto las vacunas de microorganismos vivos



En un subconjunto de 90 pacientes adultos con artritis reumatoide del estudio ASPIRE, una proporción similar de pacientes de cada grupo de tratamiento (metotrexato plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] o 6 mg/kg de infliximab [n = 46]) duplicó de forma efectiva los títulos de una vacuna neumocócica polivalente, lo que indica que infliximab no interfiere con las respuestas inmunológicas humorales independientes de las células T. Sin embargo, los estudios de la bibliografía publicada en diversas indicaciones (p. ej., artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn) sugieren que las vacunas inactivadas recibidas durante el tratamiento con terapias anti-TNF, incluido infliximab, pueden provocar una respuesta inmunitaria más baja que en los pacientes que no reciben terapia anti-TNF.

#### Vacunas de microorganismos vivos/agentes infecciosos terapéuticos

En los pacientes que reciben terapia anti-TNF, se dispone de datos limitados sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por las mismas vacunas. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede resultar en infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas.

No se recomienda la administración simultánea de vacunas de microorganismos vivos con infliximab.

Se ha reportado un resultado fatal en infantes expuestos a infliximab en el útero, debido a una infección por el Bacillus Calmette-Guérin (BCG) luego de la administración de la vacuna BCG después del nacimiento. Se recomienda un periodo de espera de al menos seis meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas de microorganismos vivos a infantes expuestos a infliximab en el útero.

Otros usos de agentes infecciosos terapéuticos como las bacterias vivas atenuadas (p. ej., la instilación de la vejiga con BCG para el tratamiento del cáncer) podrían dar lugar a infecciones clínicas, incluidas las infecciones diseminadas.

Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no se administren simultáneamente con infliximab.

#### Procesos autoinmunes

La deficiencia relativa del TNF $\alpha$  causada por la terapia anti-TNF puede dar como resultado el inicio de un proceso autoinmune. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome similar al lupus luego del tratamiento con infliximab y son positivo para anticuerpos anti-ADN de doble cadena, no se debe seguir administrando el tratamiento con infliximab

#### Trastornos neurológicos

El uso de agentes inhibidores del TNF, como infliximab, se ha asociado con casos de nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y trastornos desmielinizantes, incluido el síndrome de Guillain-Barré.

En pacientes con trastornos desmielinizantes preexistentes o de aparición reciente, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos del tratamiento anti-TNF antes del inicio de la terapia con infliximab. Si se desarrollan estos trastornos se debe considerar la interrupción del tratamiento con infliximab.

#### Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los estudios clínicos de los agentes inhibidores del TNF, se han observado más casos de neoplasias, incluido el linfoma, entre los pacientes que reciben un inhibidor del TNF en comparación con los pacientes de control. Durante los estudios clínicos de infliximab en todas las indicaciones aprobadas, la incidencia de linfoma



en los pacientes tratados con infliximab fue mayor de lo esperado en la población general, pero la incidencia de linfoma fue rara. En el contexto posterior a la comercialización, se han reportado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Existe un mayor riesgo basal de desarrollar linfoma y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria, altamente activa y de larga duración, lo que complica la estimación del riesgo.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de infliximab en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave, se reportaron más neoplasias en pacientes tratados con infliximab en comparación con pacientes de control. Todos los pacientes tenían antecedentes de tabaquismo en exceso. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento de pacientes con mayor riesgo de neoplasia debido al tabaquismo en exceso.

Con el conocimiento actual, no se puede excluir un riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un agente inhibidor del TNF. Se debe tener precaución al considerar una terapia con el inhibidor del TNF para los pacientes con un antecedente de neoplasia o al considerar continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.

También se debe tener precaución en pacientes con psoriasis y con antecedentes médicos de tratamiento inmunosupresor extensivo o tratamiento prolongado con PUVA.

Aunque la administración subcutánea no está indicada para niños menores de 18 años, se debe tener en cuenta que se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años) tratados con agentes inhibidores del TNF (inicio de la terapia a los  $\leq 18$  años), incluido infliximab en el contexto posterior a la comercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias raras normalmente asociadas con la inmunosupresión. No se puede excluir un riesgo para el desarrollo de neoplasias en pacientes tratados con inhibidores del TNF.

Se han reportado casos de linfoma hepatoesplénico de células T (HSTCL) posterior a la comercialización en pacientes tratados con agentes inhibidores del TNF, incluido infliximab. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso muy agresivo de la enfermedad y generalmente es fatal. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con AZA o 6-MP concomitantemente o inmediatamente antes de un inhibidor del TNF. La gran mayoría de los casos de infliximab se han producido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría se reportaron en hombres adolescentes o adultos jóvenes. Se debe considerar cuidadosamente el riesgo potencial con la combinación de AZA o 6-MP e infliximab. No se puede excluir un riesgo para el desarrollo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con infliximab.

Se ha reportado sobre el melanoma y el carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con terapia inhibidora del TNF, incluido infliximab. Se recomienda un examen periódico de la piel, especialmente en pacientes con factores de riesgo para cáncer de piel.

Un estudio de cohortes retrospectivo basado en la población que utilizó datos obtenidos de los registros nacionales de salud de Suecia encontró una incidencia elevada de cáncer de cuello uterino en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con pacientes sin tratamiento biológico previo o con la población en general, incluidas las mujeres mayores de 60 años. Se deben continuar las pruebas de detección periódicas en las mujeres tratadas con infliximab, incluidas aquellas mayores de 60 años.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los pacientes con colitis ulcerosa que tienen un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria) o que tenían antecedentes de displasia o carcinoma de colon deben someterse a pruebas de detección de displasia a intervalos regulares antes de la terapia y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales. Los datos actuales no indican que el tratamiento con infliximab influya en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon.

Dado que no se ha determinado la posibilidad de un mayor riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con displasia recién diagnosticada tratados con infliximab, el médico debe considerar cuidadosamente el riesgo y los beneficios de la terapia continua para los pacientes individuales.

#### Insuficiencia cardíaca

Infliximab debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA).

Deberse un seguimiento riguroso de los pacientes e infliximab no debe continuarse en pacientes que desarrollan síntomas nuevos o de empeoramiento de insuficiencia cardíaca.

#### Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que reciben inhibidores del TNF, incluido infliximab. Se debe recomendar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y presentan síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, contusiones, hemorragia, palidez). La interrupción de la terapia con infliximab debe considerarse en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

#### Otros

Existe una experiencia limitada en cuanto a la seguridad del tratamiento con infliximab en pacientes que se han sometido a procedimientos quirúrgicos, incluida la artroplastia. La vida media larga de infliximab debe tenerse en cuenta si se planifica un procedimiento quirúrgico. Debe hacerse un seguimiento riguroso del paciente que requiere cirugía mientras recibe infliximab para detectar infecciones y deben tomarse las medidas apropiadas.

La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. No hay signos que sugieran que infliximab empeore o cause estenosis fibrótica.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes ancianos

La incidencia de infecciones graves en pacientes tratados con infliximab mayores de 65 años fue mayor que en los menores de 65 años. Algunos de esos casos tuvieron resultados fatales. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a pacientes ancianos.

#### Contenido de sorbitol

Remsima contiene 45 mg de sorbitol por 1 ml (en cada dosis de 120 mg).

#### Reacciones adversas:

En la tabla 1 se enumeran las RAM basadas en la experiencia de los estudios clínicos, así como las reacciones adversas, algunas de ellas con resultados fatales, reportadas por la experiencia posterior a la comercialización.



Dentro de las clasificaciones por sistemas de órganos, las reacciones adversas se enumeran bajo los títulos de frecuencia utilizando 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 ( $< 1/10,000$ ), desconocidas (no se puede estimar con base en la información disponible).

Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan los efectos no deseados ordenados en forma decreciente según su gravedad.

Tabla 1

Reacciones adversas en los estudios clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización de infliximab intravenoso

#### *Infecciones e infestaciones*

Muy frecuentes: infección viral (p. ej., influenza, infección por el virus del herpes).

Frecuentes: infecciones bacterianas (p. ej., sepsis, celulitis, abscesos).

Poco frecuentes: tuberculosis, infecciones fúngicas (p. ej., candidiasis, onicomicosis).

Raras: meningitis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasoras [neumocistosis, histoplasmosis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococosis, blastomicosis], infecciones bacterianas

[micobacterias atípicas, listeriosis, salmonelosis] e infecciones virales [citomegalovirus]), infecciones

parasitarias, reactivación de la hepatitis B.

Desconocidas: infección por fallo de la vacuna (después de la exposición a infliximab en el útero)\*.

#### *Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)*

Raras: linfoma, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia, melanoma, cáncer de cuello uterino.

Desconocidas: linfoma hepatoesplénico de células T (principalmente en adolescentes y hombres adultos jóvenes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), carcinoma de células de Merkel.

#### *Trastornos del sistema sanguíneo y linfático*

Frecuentes: neutropenia, leucopenia, anemia, linfadenopatía.

Poco frecuentes: trombocitopenia, linfopenia, linfocitosis.

Raras: agranulocitosis (incluidos los infantes expuestos a infliximab en el útero), púrpura trombocitopénica trombótica, pancitopenia, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática.

#### *Trastornos del sistema inmunitario*

Frecuentes: síntoma respiratorio alérgico.

Poco frecuentes: reacción anafiláctica, síndrome similar al lupus, enfermedad del suero o reacción semejante a la enfermedad del suero.

Raras shock anafiláctico, vasculitis, reacción similar a la sarcoidosis

#### *Trastornos psiquiátricos*

Frecuentes: depresión, insomnio.

Poco frecuentes: amnesia, agitación, confusión, somnolencia, nerviosismo.

Raras: apatía.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuentes: dolor de cabeza.

Frecuentes: vértigo, mareos, hipoestesia, parestesia.

Poco frecuentes: convulsiones, neuropatía.

Raras: mielitis transversa, trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (enfermedad y neurosis óptica similares a la esclerosis múltiple), trastornos desmielinizantes periféricos (como el síndrome de Guillain-

Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal).

#### *Trastornos oculares*



Frecuentes conjuntivitis

Poco frecuentes queratitis, edema periorbitario, orzuelo

Raras endoftalmitis

Desconocidas pérdida transitoria de la visión que ocurre durante o dentro de las 2 horas de la perfusión

*Trastornos cardíacos*

Frecuentes taquicardia, palpitaciones Poco frecuentes insuficiencia cardíaca (nueva aparición o

empeoramiento), arritmia, síncope, bradicardia

Raras cianosis, derrame pericárdico

Desconocidas isquemia miocárdica/infarto de miocardio

*Trastornos vasculares*

Frecuentes hipotensión, hipertensión, equimosis, sofocos, enrojecimiento

Poco frecuentes isquemia periférica, tromboflebitis, hematoma

Raras insuficiencia circulatoria, petequia, vasoespasmo.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, sinusitis

Frecuentes: infección del tracto respiratorio inferior (p. ej., bronquitis, neumonía), disnea, epistaxis

Poco frecuentes: edema pulmonar, broncoespasmo, pleuresía, derrame pleural

Raras enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo enfermedad rápidamente progresiva, fibrosis pulmonar y neumonitis).

*Trastornos gastrointestinales*

Muy frecuentes: dolor abdominal, náuseas

Frecuentes: hemorragia gastrointestinal, diarrea, dispepsia, reflujo gastroesofágico, estreñimiento

Poco frecuentes: perforación intestinal, estenosis intestinal, diverticulitis, pancreatitis, queilitis.

*Trastornos hepatobiliares*

Frecuentes: función hepática anormal, aumento de transaminasas.

Poco frecuentes: hepatitis, daño hepatocelular, colecistitis.

Raras: hepatitis autoinmune, ictericia.

Desconocidas: insuficiencia hepática.

*Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos*

Frecuentes: nueva aparición o empeoramiento de la psoriasis, incluida la psoriasis pustulosa (principalmente

palmar y plantar), urticaria, erupción cutánea, prurito, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica, eczema,

alopecia.

Poco frecuentes: erupción bullosa, seborrea, rosácea, papiloma cutáneo, hiperqueratosis, pigmentación anormal de la piel.

Raras: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens- Johnson, eritema multiforme, furunculosis, dermatosis bullar lineal de IgA (linear IgA bullous dermatosis, LABD), reacciones liquenoides, pustulosis exantegénica aguda generalizada (PEAG).

Desconocidas: empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis.

*Trastornos de tejidos musculoesqueléticos y conjuntivos*

Frecuentes: artralgia, mialgia, dolor de espalda.

*Trastornos renales y urinarios*

Frecuentes: infección del tracto urinario.

Poco frecuentes: pielonefritis.

*Trastornos del sistema reproductivo y de la mama*

Poco frecuentes: vaginitis.

*Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*

Muy frecuentes: reacción adversa relacionada con la perfusión, dolor.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes: dolor en el pecho, fatiga, fiebre, reacción en el sitio de la inyección, escalofríos, edema.

Poco frecuentes: problemas de cicatrización.

Raras: lesión granulomatosa.

#### *Investigaciones*

Poco frecuentes: autoanticuerpos positivos.

Raras: factor anormal del complemento.\* incluida la tuberculosis bovina (infección por BCG diseminada)

#### Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

En la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y los pacientes con enfermedad de Crohn, hay indicios de que el uso concomitante de metotrexato y otros inmunomoduladores reduce la formación de anticuerpos contra infliximab y aumenta las concentraciones plasmáticas de infliximab. Sin embargo, los resultados son inciertos debido a las limitaciones de los métodos utilizados para los análisis de suero de infliximab y anticuerpos contra infliximab.

Los corticosteroides no parecen afectar la farmacocinética de infliximab en un grado clínicamente relevante.

No se recomienda la combinación de infliximab con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que infliximab, incluidas anakinra y abatacept.

Se recomienda que las vacunas de microorganismos vivos no se administren simultáneamente con infliximab. También se recomienda que no se administren vacunas de microorganismos vivos a los infantes tras la exposición a infliximab en el útero durante al menos 6 meses después del nacimiento.

Se recomienda que los agentes infecciosos terapéuticos no se administren simultáneamente con infliximab.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y grupo etario:

#### Posología

Adultos ( $\geq 18$  años)

#### Artritis reumatoide

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 3 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas.

Remsima debe administrarse concomitantemente con metotrexato.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 12 semanas de tratamiento. La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn moderadamente a gravemente activa

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas. Si un paciente no responde después de 2 dosis de perfusiones intravenosas, no se debe dar tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no respaldan un tratamiento adicional con infliximab en pacientes que no responden dentro de 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que responden, la dosis de mantenimiento recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas a partir de las 4 semanas después de la última perfusión intravenosa.

Aunque faltan datos comparativos, los datos limitados en los pacientes que inicialmente respondieron a la perfusión intravenosa de 5 mg/kg de infliximab o a la inyección subcutánea de 120 mg de infliximab, pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con la escalada de la dosis, y se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 240 mg.

La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

#### Enfermedad de Crohn activa fistulizante

Remsima 120 mg administrados con inyección subcutánea 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde después de 6 dosis (es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas), no se debe dar tratamiento adicional con infliximab.

En los pacientes que responden, la dosis de mantenimiento recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas después de las 6 dosis.

Aunque faltan datos comparativos, los datos limitados en los pacientes que inicialmente respondieron a la perfusión intravenosa de 5 mg/kg de infliximab o a la inyección subcutánea de 120 mg de infliximab, pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con la escalada de la dosis, y se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 240 mg. La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico después del ajuste de la dosis.

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen es limitada y se carece de datos comparativos sobre el beneficio/riesgo de las estrategias alternativas para el tratamiento continuo

#### Colitis ulcerosa

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. La dosis recomendada para la formulación subcutánea de Remsima es de 120 mg una vez cada 2 semanas.

Aunque faltan datos comparativos, los datos limitados en los pacientes que inicialmente respondieron a la perfusión intravenosa de 5 mg/kg de infliximab o a la inyección subcutánea de 120 mg de infliximab, pero que perdieron la respuesta, indican que algunos



pacientes pueden recuperar la respuesta con la escalada de la dosis, y se puede considerar la posibilidad de aumentar la dosis a 240 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra dentro de las 14 semanas de tratamiento, es decir, 2 perfusiones intravenosas y 4 inyecciones subcutáneas. La terapia continua debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no muestran signos de beneficio terapéutico dentro de este periodo.

#### Espondilitis anquilosante

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde a las 6 semanas (es decir, después de 2 perfusiones intravenosas), no se debe dar tratamiento adicional con infliximab.

#### Artritis psoriásica

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia.

#### Psoriasis

El tratamiento con Remsima administrado por vía subcutánea debe iniciarse como terapia de mantenimiento 4 semanas después de la última administración de dos perfusiones intravenosas de 5 mg/kg de infliximab con 2 semanas de diferencia. Si un paciente no responde después de 14 semanas (es decir, 2 perfusiones intravenosas y 5 inyecciones subcutáneas), no se debe dar tratamiento adicional con infliximab.

#### Readministración para la enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide

De la experiencia con infliximab intravenoso, si los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede readministrar infliximab dentro de las 16 semanas posteriores a la última administración. En estudios clínicos con infliximab intravenoso, las reacciones de hipersensibilidad retardada han sido poco frecuentes y se han presentado después de intervalos sin infliximab inferiores a 1 año. No se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración tras un intervalo sin infliximab de más de 16 semanas. Esto se aplica tanto a los pacientes con enfermedad de Crohn como a los pacientes con artritis reumatoide.

#### Readministración para la colitis ulcerosa

De la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración, salvo cada 8 semanas.

#### Readministración para la espondilitis anquilosante

De la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración, salvo cada 6 a 8 semanas.

#### Readministración para la artritis psoriásica

De la experiencia con infliximab intravenoso, no se ha determinado la seguridad y eficacia de la readministración, salvo cada 8 semanas.

#### Readministración para la psoriasis

La experiencia limitada de la repetición del tratamiento con una dosis única de infliximab intravenoso para la psoriasis tras un intervalo de 20 semanas sugiere una eficacia reducida y una mayor incidencia de reacciones a la perfusión leves a moderadas cuando se compara con el esquema de inducción inicial.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia limitada de la repetición del tratamiento de infliximab intravenoso después de un brote de la enfermedad mediante un esquema de reinducción sugiere una mayor incidencia de reacciones a la perfusión, incluidas las graves, al compararlas con un tratamiento de mantenimiento con infliximab vía intravenosa de 8 semanas.

#### Readministración a través de las indicaciones

En caso de que se interrumpa la terapia de mantenimiento y exista la necesidad de reiniciar el tratamiento, no se recomienda el uso de un esquema de reinducción de infliximab intravenoso. En esta situación, se debe reiniciar la administración de infliximab en una dosis única de formulación subcutánea de Remsima seguida de las recomendaciones de dosis de mantenimiento descritas anteriormente.

#### Cambio a y de la formulación subcutánea de Remsima en todas las indicaciones.

Al cambiar de la terapia de mantenimiento de la formulación intravenosa de infliximab a la formulación subcutánea de Remsima, la formulación subcutánea puede administrarse 8 semanas después de la última administración de las perfusiones intravenosas de infliximab.

No hay información suficiente con respecto al cambio de pacientes que recibieron perfusiones intravenosas de infliximab superiores a 3 mg/kg para la artritis reumatoide o 5 mg/kg para la enfermedad de Crohn cada 8 semanas a la formulación subcutánea de Remsima.

No se dispone de información sobre el cambio de pacientes de la formulación subcutánea a la formulación intravenosa de Remsima.

#### Dosis omitida

Si los pacientes omiten una inyección de la formulación subcutánea de Remsima, se les debe indicar que tomen la dosis omitida inmediatamente en caso de que esto ocurra dentro de los 7 días de la dosis omitida, y que luego permanezcan en su horario de dosificación original cada dos semanas. Si la dosis se retrasa por 8 días o más, los pacientes deben ser instruidos para no recibir la dosis omitida, esperar hasta la siguiente dosis programada, y luego permanecer en su horario de dosificación original cada dos semanas.

#### Poblaciones especiales

##### Pacientes ancianos

No se han realizado estudios específicos de infliximab en pacientes ancianos. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad en la eliminación o el volumen de distribución en los estudios clínicos con formulaciones intravenosas de infliximab y se espera lo mismo para la formulación subcutánea. No es necesario ajustar la dosis. Para obtener más información sobre la seguridad de infliximab en pacientes ancianos.

##### Insuficiencia renal y/o hepática

Infliximab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

##### Población pediátrica

Aún no se ha determinado la seguridad y eficacia de la terapia subcutánea de Remsima en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Por lo tanto, se recomienda el uso subcutáneo de Remsima solo en adultos.

#### Método de administración

La solución inyectable de Remsima 120 mg en jeringa o en pluma precargada se administra únicamente por inyección subcutánea. En el prospecto encontrará las instrucciones de uso completas. Para las dos perfusiones intravenosas iniciales, los pacientes pueden pretratarse con, por ejemplo, un antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol y la

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



velocidad de perfusión puede reducirse para disminuir el riesgo de reacciones relacionadas con la perfusión, especialmente si se han producido reacciones relacionadas con la perfusión previamente. El médico debe garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes para cualquier reacción de inyección sistémica y reacción localizada en el sitio de la inyección después de la administración de la inyección subcutánea inicial.

Condición de venta: venta con fórmula médica. Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto LM144207-LE001, LM144307-LE001, LM144107-LE001 allegados mediante radicado No. 20201222397
- Información para prescribir Versión V.200207, allegado mediante radicado No. 20201222397
- Tarjeta de información para el paciente LM144207-PA001, LM144307-PA001, LM144107-PA001 allegados mediante radicado No. 20201222397
- Instructivo de uso Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201036011

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado explicar las razones para haber elegido la dosis de 120 mg por vía subcutánea, ya que según los datos del estudio No. CT-P13 3.5, los resultados de eficacia parecen favorecer a las otras concentraciones utilizadas, caso en el cual sería recomendable utilizar la dosis más baja.

**Adicionalmente, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.**

### 3.2.4. CUTAQUIG®165 mg/ml SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20194830  
Radicado : 20201249854  
Fecha : 22/12/2020  
Interesado : Octapharma AB

Composición: Cada mL contiene proteína total de los cuales  $\geq 95\%$  IgG humana

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Tratamiento de restitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (SIP) con producción deficiente de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en aquellas personas en las que los antibióticos profilácticos han fallado o están contraindicados.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes antes y después del trasplante alógeno de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Acta No. 06 de 2021 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 alguno de los excipientes.

**Precauciones y advertencias:**

Cutaquig® no se debe administrar por vía intravascular.

Tampoco se debe administrar por vía intramuscular en caso de trombocitopenia grave y en otros trastornos de la hemostasia.

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5\%$  de los sujetos del estudio) fueron reacciones locales en el lugar de la perfusión (como enrojecimiento, hinchazón, picor), dolor de cabeza, fiebre, diarrea, dermatitis, asma y abrasión cutánea.

**Interacciones:**

Después de la infusión de Cutaquig®, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede producir resultados de pruebas serológicas falsas positivas, con el potencial de una interpretación engañosa.

La transferencia pasiva de anticuerpos con la administración de inmunoglobulina puede interferir con la respuesta a las vacunas de virus vivos como el sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela.

Vía de administración: Subcutánea

**Dosificación y grupo etario;**

Adultos, niños y adolescentes (0-18 años)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión 05 2020, allegado mediante radicado No. 20201249854
- Información para prescribir Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo 2018., allegado mediante radicado No. 20201036011
- Declaración sucinta Versión basada en el CCDS Código: ccsi20920180202 Fecha de revisión: Marzo, allegado mediante radicado No. 20201036011
- Instructivo de uso Versión 05 2020., allegado mediante radicado No. 20201036011

**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 serán especificados en el acto administrativo.

**3.2.5. KANJINTI®**

Expediente : 20194635  
Radicado : 20201244655  
Fecha : 18/12/2020  
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

**Composición:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial contiene 420 mg de Trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.

La solución reconstituida de KANJINTI contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión.

Indicaciones:

a) Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

KANJINTI está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

KANJINTI está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (incipiente) HER2-positivo:

- tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede);
- tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino;
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de KANJINTI adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

b) Cáncer gástrico avanzado (CGA)

KANJINTI en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo IV y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

KANJINTI está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con KANJINTI debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la administración de trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) y reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRIs y las RRAs de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRIs y de RRAs.

Entre las RRIs y las RRAs graves que se han notificado con la administración de trastuzumab se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRIs y RRAs. La interrupción de la infusión IV puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos  $\beta$  y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

#### Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab por vía IV después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar KANJINTI a estos pacientes.

#### Disfunción cardíaca:

##### Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).



Las simulaciones del modelo farmacocinético (FC) poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con KANJINTI.

Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con KANJINTI posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de KANJINTI.

Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con KANJINTI, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de KANJINTI.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor  $< 50\%$ , se suspenderá la administración de KANJINTI y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de KANJINTI, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6- 8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con KANJINTI.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con KANJINTI desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico  $\beta$ .

La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

No debe administrarse concomitantemente KANJINTI y antraciclinas en el tratamiento del CMM.

#### Cáncer de mama precoz (CMP)



En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de KANJINTI. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de KANJINTI, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

#### Tratamiento adyuvante

KANJINTI y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab IV se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino.

La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos.

Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (> 50 años), FEVI inicial baja y en descenso (< 55%), FEVI baja antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con trastuzumab y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>).

#### Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará KANJINTI junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y KANJINTI como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

#### Alcohol bencílico

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 420 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar KANJINTI a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de KANJINTI. Se desechará el contenido que no se haya utilizado.

Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y eventos adversos pulmonares.

#### Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), 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.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones Adversas Notificadas con Trastuzumab Intravenoso en Monoterapia o en Combinación con Quimioterapia en los Ensayos Clínicos Pivotaes y en la Poscomercialización



Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
Sepsis	Poco frecuentes	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	*Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	*Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hipercalcemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Alteración del	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	<sup>1</sup> Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
Trastornos oculares	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	<sup>1</sup> Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Palpitaciones	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección <sup>*</sup>	Muy frecuentes
	<sup>4</sup> Falla cardiaca (congestiva)	Frecuentes
	<sup>**</sup> Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	*Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
	*Sibilancia	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	*Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	*Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	*Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	*Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	*Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	*Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	*Hipoxia	Frecuencia no conocida
	*Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
Edema pulmonar	Frecuencia no conocida	
Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	*Inflamación labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Xerostomía	Frecuentes

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	Inflamación facial	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Xerodermia	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
Urticaria	Poco frecuentes	
Angioedema	Frecuencia no conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
	Contusión	Frecuentes

\* Indica reacciones adversas reportadas que han sido asociadas a un desenlace de muerte.

<sup>1</sup> Indica reacciones adversas reportadas que han sido en su mayoría asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

\* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV) es una reacción adversa común a trastuzumab y se ha asociado a un desenlace de muerte (ver sección 4.4). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con trastuzumab (ver sección 4.4).

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (i.e. no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3%- 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver sección 4.4).

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA clase III-IV en un 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.



La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI  $\geq$  50% después de un evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes.

Aproximadamente un 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% a 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% a 9%.

La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

#### Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, i.e. en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores.

Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (ver sección 4.4) y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

#### Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

#### Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal.

Estas incluyen entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4).



### Inmunogenicidad

En el estudio (BO22227) neoadyuvante-adyuvante del CMP, a una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes del brazo de trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tiene impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [pCR, por sus siglas en inglés] y la supervivencia libre de eventos [EFS, por sus siglas en inglés]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

### 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.

### Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

La administración de docetaxel, carboplatino o anastrozol con trastuzumab no pareció afectar la farmacocinética de trastuzumab.

La exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel, AP, y doxorubicinol, DOL) no se alteró por la presencia de trastuzumab.

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7- deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro. No se observó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los resultados de un subestudio de la farmacocinética de capecitabina y cisplatino administrados con o sin trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (p. ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab.

Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

### Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Embarazo

Se debe evitar KANJINTI durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. En el periodo poscomercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto, asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal mortal, en mujeres

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KANJINTI y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con KANJINTI, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con KANJINTI o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de KANJINTI, es recomendable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario. No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. No se ha evidenciado alguna alteración de la fertilidad o daño al feto en los estudios de reproducción en animales.

#### Lactancia

Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana.

Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con KANJINTI y durante los 7 meses después de la última dosis.

#### Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Trastuzumab puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.8). Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión (ver sección 4.4) que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia. El tratamiento con KANJINTI únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección 4.4) y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

La formulación de KANJINTI intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es KANJINTI (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina.

La dosis de inicio de KANJINTI se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de KANJINTI debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un kit de emergencia disponible. Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (ver secciones 4.4 y 4.8). La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

#### Cáncer de mama metastásico

##### Pauta semanal

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Dosis de inicio:** La dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 4 mg/kg de peso corporal administrada en una infusión IV durante 90 minutos.

**Dosis de mantenimiento:** La dosis IV semanal de mantenimiento recomendada de KANJINTI es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

#### Pauta alternativa cada 3 semanas

La dosis IV de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal administrada en infusión IV durante 90 minutos, cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

#### Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes de trastuzumab, el paclitaxel o el docetaxel fue administrado el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la información para prescribir de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

#### Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En un estudio pivotal de trastuzumab, se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la información para prescribir de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

#### Cáncer de mama precoz

##### Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de KANJINTI es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis (inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

#### Cáncer gástrico avanzado

##### Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

#### Duración del tratamiento

- Los pacientes con CMM deben ser tratados con KANJINTI hasta progresión de la enfermedad.
- Los pacientes con CMP deben ser tratados con KANJINTI durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.
- Los pacientes con CGA deben ser tratados con KANJINTI hasta progresión de la enfermedad.

#### Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de KANJINTI y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo planeado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta



semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de KANJINTI y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de KANJINTI (pauta semanal:

2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

#### Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterapéuticos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a neutropenia durante estos periodos.

Se deben considerar las instrucciones específicas sobre la reducción o retrasos de la dosis de la quimioterapia.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende  $\geq 10$  puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con KANJINTI, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

#### Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

#### Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de trastuzumab en la población pediátrica.

#### Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (de 2°C a 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección 5.4.

#### Solución reconstituida

- Viales de 150 mg y 420 mg de un solo uso

Tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas de 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado.

Las soluciones de KANJINTI para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución



inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión de KANJINTI deben ser empleadas inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución y dilución a menos que estas tengan lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida no se debe congelar.

- Viales de 420 mg de varios usos

Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección la solución reconstituida de KANJINTI 420 mg, es estable por 28 días si se almacena de 2°C a 8°C en un refrigerador. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar.

KANJINTI debe reconstituirse con agua estéril para inyección cuando vaya a administrarse a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico. Si KANJINTI se reconstituye con agua estéril para inyección, sólo se debe usar una dosis por vial y la porción que no se haya utilizado deberá ser descartada.

Las soluciones de KANJINTI para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones  
Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

#### Reconstitución

KANJINTI se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. La producción de espuma excesiva durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de KANJINTI que se pueda extraer del vial.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 150 mg de un solo uso

Cada vial de KANJINTI se reconstituye con 7,2 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 7,4 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de un solo uso

Cada vial de KANJINTI se reconstituye con 20 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de varios usos

Cada vial de KANJINTI se reconstituye con 20 mL de agua bacteriostática para inyección que contiene alcohol bencílico al 1,1% (suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis múltiple que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reconstitución, excepto agua estéril para inyección en pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

#### Instrucciones para reconstitución

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen apropiado (como se indica abajo) de agua estéril para inyección (vial de un solo uso) o agua bacteriostática para inyección (vial de varios usos) en el vial que contiene KANJINTI liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!  
La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. KANJINTI reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

#### Dilución de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- con base en la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial o 2 mg/kg para dosis de mantenimiento) 21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

- con base en la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial o 6 mg/kg para dosis de mantenimiento) 21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 0,9%. No se deben emplear soluciones de glucosa (ver sección 5.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma.

Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

La eliminación del medicamento no utilizado o materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre KANJINTI y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

Puede ser que no todas las presentaciones descritas sean comercializadas.

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, de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20201244655
- Información para prescribir Versión 1, de agosto de 2020 allegado mediante radicado No. 20201244655

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales serán especificados en el acto administrativo.

### 3.3. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS NUEVA FORMA FARMACÉUTICA

#### 3.3.1. ENTEROGERMINA 6000 MILLONES (6 MILLARDOS) ESPORAS DE BACILLUS CLAUSII POLVO ORAL

Expediente : 20194697  
Radicado : 20201245204  
Fecha : 18/12/2020  
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada sachet contiene 6 billones de Esporas de *Bacillus Claussi*

Forma farmacéutica: Polvo para suspensión oral

Indicaciones:

Prevención y tratamiento de la diarrea causada por desequilibrio de la flora intestinal originado por infecciones (virus y/o bacterias) o por el uso de antibióticos, así como de dolencias intestinales relacionados con alteraciones de la flora bacteriana intestinal (disbiosis).

Coadyuvante en el tratamiento de la restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o antimicrobianos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección lista de excipientes.

Precauciones y advertencias:

En el curso de la terapia antibiótica se recomienda administrar el preparado en el intervalo entre una y otra administración del antibiótico.

Este fármaco es solo para uso oral. No inyectar ni suministrar por otras vías. Todo uso incorrecto del fármaco produce reacciones anafilácticas graves como choque anafiláctico.

Existen informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* que están inmunocomprometidos o son hospitalizados debido a una enfermedad grave. Enterogermina debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Reacciones adversas:

Infecciones e Infestaciones: Bacteriemia, septicemia o sepsis en Pacientes inmunocomprometidos o hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Patologías de la piel y del tejido subcutáneo: Reacciones de hipersensibilidad, comprende erupción cutánea, urticaria y angioedema.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos: 1 sobre al día.

Población pediátrica: Se indica Enterogermina 6000 millones (6 millardos) solo en pacientes adultos.

Modo de administración

El polvo puede disolverse directamente en la boca con la saliva y no se necesita administrar junto con agua u otro líquido.

Condición de venta: Venta libre

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCSI V3 – Julio 2020 allegado mediante radicado No. 20201245204
- Información para prescribir CCSI V3 – Julio 2020 allegada mediante radicado No. 20201245204

**CONCEPTO:** Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recuerda al interesado que la indicación aprobada para Enterogermina es la siguiente:

**Tratamiento de la disbacteriosis intestinal: terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos**

**Por tanto, el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con comparadores, mayor casuística y metodología adecuada que permita establecer seguridad y eficacia del producto en indicaciones adicionales.**

**Adicionalmente, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.**

### 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

#### 3.4.1. Medicamentos de síntesis

##### 3.4.1.1. DECAPEPTYL® 22.5 mg

Expediente : 20060305  
Radicado : 20201221336  
Fecha : 25/11/2020  
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada vial de polvo liofilizado de liberación controlada para reconstituir, contiene: triptorelina pamoato equivalente a 22,5mg de triptorelina

Forma farmacéutica: Polvo Esteril para recostituir a suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis, tratamiento de la pubertad precoz de origen central.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a triptorelina o algún otro componente del producto, obstrucción uretral y metástasis espinal. embarazo.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto allegado mediante Radicado No. 20201221336
- Información para Prescribir allegado mediante Radicado No. 20201221336

Nuevas indicaciones:

Cáncer de próstata

Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis. También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia.

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:

#### Posología, dosificación y modo de administración

La dosis habitual es una inyección intramuscular de Decapeptyl 22,5 mg cada 24 semanas con control médico. Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

La preparación Decapeptyl 22,5 mg debe ser utilizada solamente por médicos o personal médico.

El lugar de la inyección debe ser cambiado periódicamente.

En “el cáncer de próstata hormonodependiente 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.

#### Control del tratamiento de Cáncer de próstata

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 cancerígenos, etc.). La testosterona puede dosificarse inmediatamente antes o después de la inyección.

#### Recomendaciones posológicas particulares

Niños/adolescentes: La pubertad precoz (antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los niños): El tratamiento de los niños con Decapeptyl 22,5 mg debe realizarse bajo 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 detenerse cerca de la edad fisiológica de la pubertad en los niños y niñas y no debe ser continuado en las niñas con una maduración ósea de más de 12-13 años. La disponibilidad de datos es limitada en los niños en relación al tiempo óptimo para detener el tratamiento en base a la edad ósea, sin embargo, se aconseja detener el tratamiento en los niños con una 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 se requiere adaptación de la posología para los pacientes que sufren de una función hepática o renal limitada.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Inserto allegado mediante Radicado No. 20201221336**
- **Información para Prescribir allegado mediante Radicado No. 20201221336**

#### Nuevas indicaciones:

##### **Cáncer de próstata**

**Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis.**

**También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia.**

##### **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:

#### Posología, dosificación y modo de administración:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis habitual es una inyección intramuscular de Decapeptyl 22,5 mg cada 24 semanas con control médico. Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

La preparación Decapeptyl 22,5 mg debe ser utilizada solamente por médicos o personal médico.

El lugar de la inyección debe ser cambiado periódicamente.

En “el cáncer de próstata hormonodependiente 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.

**Control del tratamiento de Cáncer de próstata:**

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 cancerígenos, etc.). La testosterona puede dosificarse inmediatamente antes o después de la inyección.

**Recomendaciones posológicas particulares:**

**Niños/adolescentes:** La pubertad precoz (antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los niños): El tratamiento de los niños con Decapeptyl 22,5 mg debe realizarse bajo 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 detenerse cerca de la edad fisiológica de la pubertad en los niños y niñas y no debe ser continuado en las niñas con una maduración ósea de más de 12-13 años. La disponibilidad de datos es limitada en los niños en relación al tiempo óptimo para detener el tratamiento en base a la edad ósea, sin embargo, se aconseja detener el tratamiento en los niños con una 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 se requiere adaptación de la posología para los pacientes que sufren de una función hepática o renal limitada.

#### 3.4.1.2. ANGELIQ®

Expediente : 19946953  
Radicado : 20191172343 / 20201225280  
Fecha : 30/11/2020  
Interesado : Bayer S.A.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Composición:**

Cada tableta recubierta contiene 2mg de Drospirenona Micro 15 y 1.033mg de Estradiol Hemihidrato Micro 20 equivalente a 1mg de Estradiol

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

**Indicaciones: (Del Registro)**

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) combinada continua.

**Contraindicaciones: (Del Registro)**

Conocimiento o sospecha de cáncer de mama. Diagnóstico confirmado o sospecha de tumores malignos estrógeno-dependientes. Hiperplasia endometrial no tratada. Antecedentes de desórdenes tromboembólicos. Enfermedad tromboembólica reciente o activa. Porfiria. Insuficiencia renal severa o aguda. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del preparado.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006303 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Dosificación/Grupo Etario
- Modificación de Contraindicaciones
- Inserto versión 15 allegado mediante Radicado No. 20201225280
- Información para Prescribir versión 15 allegado mediante Radicado No. 20201225280

**Nueva Dosificación/Grupo Etario:**

**Pauta posológica**

**¿Cómo comenzar Angeliq?**

Aquellas mujeres que no tomen estrógenos o aquellas mujeres que cambien desde un producto combinado continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.

Las mujeres que cambien desde una TRH cíclica o secuencial continua deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Angeliq.

**Posología**

Se toma un comprimido una vez al día.

**Administración**

Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es continuo, lo que significa que al terminar un envase se debe continuar con el siguiente sin interrupción.

Los comprimidos deben tragarse enteros, con un poco de líquido, con independencia de los alimentos.

Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días.

**Comprimidos olvidados**

Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse un sangrado vaginal por privación.

**Información adicional sobre poblaciones especiales**

**Niñas y adolescentes**

Angeliq no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes geriátricas

1.No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada. Para mujeres de 65 años o mayores.”

Nuevas contraindicaciones:

“Embarazo y lactancia

- Sangrado genital anormal no diagnosticado
- Cáncer de mama conocido o sospecha de cáncer de mama
- Neoplasias premalignas o malignas conocidas o sospechadas, si están influidas por esteroides sexuales
- Presencia o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos)
- Tromboembolia arterial aguda (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas afecciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de los parches Lindisc

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta al concepto del Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que por tratarse de un preparado con asociación de estrógeno y progestágeno, su indicación es en mujeres que requieren terapia de reemplazo hormonal asociada con útero intacto como el propio interesado lo manifiesta en su respuesta en el apartado de advertencias y precauciones, por tanto, la sala ratifica el concepto del Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1.

La Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia así:

**Nueva Dosificación/Grupo Etario:**

**Pauta posológica:**

**¿Cómo comenzar Angeliq?**

**Aquellas mujeres que no tomen estrógenos o aquellas mujeres que cambien desde un producto combinado continuo pueden comenzar el tratamiento en cualquier momento.**

**Las mujeres que cambien desde una TRH cíclica o secuencial continua deben finalizar el ciclo actual de tratamiento antes de iniciar el tratamiento con Angeliq.**

**Posología:**

**Se toma un comprimido una vez al día.**

**Administración:**

**Cada envase cubre 28 días de tratamiento. El tratamiento es continuo, lo que significa que al terminar un envase se debe continuar con el siguiente sin interrupción.**

**Los comprimidos deben tragarse enteros, con un poco de líquido, con independencia de los alimentos.**



Es preferible tomar los comprimidos a la misma hora todos los días.

**Comprimidos olvidados:**

Si se olvida la toma de un comprimido, éste debe tomarse lo antes posible. Si pasan más de 24 horas, no es necesario tomar un comprimido adicional. Si se olvidan varios comprimidos, puede producirse un sangrado vaginal por privación.

**Información adicional sobre poblaciones especiales:**

**Niñas y adolescentes:**

Angeliq no está indicado para su uso en niñas y adolescentes.

**Pacientes geriátricas:**

No hay datos que sugieran la necesidad de ajustar la dosis en las pacientes de edad avanzada. Para mujeres de 65 años o mayores.

**Nuevas contraindicaciones:**

- Embarazo y lactancia
- Sangrado genital anormal no diagnosticado
- Cáncer de mama conocido o sospecha de cáncer de mama
- Neoplasias premalignas o malignas conocidas o sospechadas, si están influidas por esteroides sexuales
- Presencia o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos)
- Tromboembolia arterial aguda (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas afecciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes

Por último, la Sala recomienda negar la información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

**3.4.1.3.      CARDIOASPIRINA 81 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA  
                  CARDIOASPIRINA 100 mg TABLETA CUBIERTA ENTERICA**

Expediente     : 19959398 / 1983281  
Radicado       : 20191255134 / 20191255130  
                  // 20201225924/ 20201228718  
Fecha          : 01/12/2020 // 03/12/2020  
Interesado     : Bayer S.A.

**Composición:**

- Cada tableta con cubierta entérica contiene 81 mg de Ácido Acetilsalicílico
- Cada tableta con cubierta entérica contiene 100 mg de Ácido Acetilsalicílico

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta entérica con película

**Indicaciones:**

Expediente 19959398  
Indicaciones: (Del Registro)

Antiagregante plaquetario

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como antiagregante plaquetario se recomienda su empleo específicamente en las siguientes patologías:

- Reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con infarto miocárdico agudo
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular
- Reducción del riesgo de eventos isquémicos transitorios (AIT) y accidente cerebrovascular en pacientes con AIT
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con angina de pecho estable e inestable
- Prevención después de cirugía o intervención vascular en pacientes con: angioplastia coronaria transluminal percutánea injerto de derivación coronaria (BY PASS), endarterectomía carotídea

Expediente 1983281

Indicaciones: (Del Registro)

Antiagregante plaquetario

Contraindicaciones:

Expediente 19959398

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a sus excipientes. Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico. reacciones alérgicas a ácido acetilsalicílico o aines. Úlcera péptica. sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica. Pacientes con insuficiencia hepática severa. Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min). Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetil salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito). Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia. Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día. Lactancia. Niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

Nuevas precauciones y advertencias

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Este producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina,



antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. en el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. manténgase fuera del alcance de los niños.

Expediente 1983281

Contraindicaciones: (Del Registro)

El ácido acetilsalicílico no debe utilizarse en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad al ácido acetyl salicílico u otros salicilatos o aines o a cualquier otro componente del producto.
- Broncoespasmo, rinitis aguda, pólipos nasales y edema angioneurótico.
- Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedente de enfermedad ácido péptica.
- Discrasias sanguíneas, como hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30ml/min).
- Insuficiencia hepática severa.
- Pacientes con mastocitosis pre existente, en quienes el ácido acetyl salicílico puede inducir reacciones de hipersensibilidad (incluyendo shock circulatorio con enrojecimiento, hipotensión, taquicardia y vómito).
- Tratamiento concomitante con metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores.
- Tercer trimestre del embarazo, a dosis superiores de 100 mg/día.
- Niños menores de 12 años no deben usar este producto bajo ninguna circunstancia.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta a los Autos No. 2020010217 y 2020010251 emitidos en el Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.4.1.2., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Información para Prescribir Versión 07 basada en CCDS 07 Nov.2019 allegado mediante Radicados No. 20201225924 y 20201228718

Nuevas indicaciones:

Indicación(es):

Antiagregante plaquetario

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como Antiagregante Plaquetario se recomienda su empleo específicamente en las siguientes patologías:

- Reducción del riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infarto miocárdico agudo
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto de miocardio previo
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular
- Reducción del riesgo de eventos isquémicos transitorios (AIT) y accidente cerebrovascular en pacientes con AIT
- Reducción del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con angina de pecho estable e inestable
- Prevención de trombo embolismo después de cirugía o intervención vascular, p. ej., angioplastia coronaria transluminal percutánea injerto de derivación coronaria (By pass), endarterectomía carotídea, derivaciones arteriovenosas
- Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar después de una inmovilización prolongada, por ejemplo, después de cirugía mayor
- Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio en personas con factores de riesgo cardiovascular, p. ej., diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, edad avanzada Antiagregante

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis

Una tableta (100 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Una tableta (81 mg) al día. Salvo otra recomendación médica.

Posología sugerida o recomendada de acuerdo con la casuística médica para las patologías mencionadas.

- Infarto agudo de miocardio: se administra una dosis inicial de 162 a 325 mg tan pronto como se sospecha el infarto al miocardio. La dosis de mantenimiento de 162 mg a 325 mg diarios se continúa durante 30 días postinfarto. Después de 30 días considerar terapia adicional para la prevención de infarto de miocardio recurrente. La dosis inicial de todas las formulaciones de comprimidos, incluyendo los gastrorresistentes, que se utiliza para esta indicación debe triturarse o masticarse y tragarse para poder lograr una rápida absorción.
- Infarto de miocardio previo: 81 a 325 mg al día.
- Prevención secundaria de accidente cerebrovascular: 81 a 325 mg al día.
- En pacientes con AIT: 81 a 325 mg al día.
- En pacientes con angina de pecho estable e inestable: 81 a 325 mg al día.
- Prevención de tromboembolismo después de intervención o cirugía vascular: 81 a 325 mg al día.
- Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar: 81 a 200 mg al día ó 300 a 325 mg en días alternos.
- Reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio: 81 a 100 mg al día ó 300 a 325 mg en días alterno

Nuevas precaucioneso advertencias:

Advertencias y Precauciones de Uso:

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Este producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6- fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en pacientes con cuadros de alergias (p. ej., por reacciones cutáneas, picazón, entre otras), asma, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

El metamizol y algunos AINES como el ibuprofeno y naproxeno pueden atenuar el efecto inhibitor del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria. Se debe aconsejar a los pacientes para que informen a su médico si están tomando ácido acetilsalicílico y planean tomar metamizol o AINES.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINEs, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños

Nuevas interacciones:

Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

Nicorandil: en pacientes en tratamiento concomitante con nicorandil y AINEs incluyendo el ácido acetil salicílico, existe un incremento del riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

**Metamizol y AINES:** La administración concurrente (el mismo día) de metamizol y algunos AINES, tales como el ibuprofeno y naproxeno, pueden atenuar la inhibición plaquetaria irreversible inducida por el ácido acetilsalicílico. La relevancia clínica de estas interacciones no se conoce. El tratamiento con metamizol y ciertos AINES, tales como el ibuprofeno o naproxeno en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado puede limitar la protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico.

**Acetazolamida:** se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

**Levotiroxina:** los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

**Vacuna de la varicela:** se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela.

**Tenofovir:** la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

**Corticoides:** la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

**Diuréticos:** los AINES pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

**Anticoagulantes orales:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

**Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

**Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** los AINES y antagonistas de la angiotensina II ejercen un

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Otros antihipertensivos (Beta-bloqueadores): el tratamiento con AINES puede disminuir el efecto antihipertensivo de los Beta- bloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

Insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

Ciclosporina: los AINES pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

Alcohol: El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

Litio: se ha demostrado que los AINES disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINES. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

Metotrexato: los AINES disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINES en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINES en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfipirazona), además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos

Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

Digoxina: los AINES incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINES. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Zidovudina:

El ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina

Ácido valproico: la administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.

Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Interferón Alfa: El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.

Vancomicina: El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta al concepto del Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.4.1.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presenta nueva evidencia que permita rebatir el concepto de la Sala soportado entre otros en los estudios ARRIVE y ASCEND y ASPRE a partir de los cuales no se desprende una recomendación en reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio en personas con factores de riesgo cardiovascular, por lo que la Sala ratifica lo manifestado en el Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.4.1.2. Si bien, la evidencia muestra una pequeña reducción en riesgo de infarto no fatal, también muestra un pequeño incremento en el riesgo de sangrado importante, lo cual no permite establecer un balance beneficio riesgo del ácido acetilsalicílico en dosis bajas en reducción del riesgo de un primer infarto de miocardio en personas con factores de riesgo cardiovascular.

Adicionalmente, tampoco presenta evidencia suficiente para la indicación “Profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar después de una inmovilización prolongada, por ejemplo, después de cirugía mayor” que permita despejar las dudas sobre su real eficacia y seguridad comparado con los tratamientos estándar. Es de conocimiento de la Sala que están en curso varios estudios cuyos resultados podrán ayudar a resolver esta incertidumbre.

En consecuencia, la Sala no recomienda aprobar la solicitud de modificación de indicaciones y posología propuestas.

En lo referente a precauciones y advertencias e interacciones, la Sala recomienda aprobarlas así:

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Advertencias y Precauciones de Uso:**

Se sugiere utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Este producto debe ser administrado bajo cuidadoso seguimiento médico en pacientes con deficiencia de la glucosa-6- fosfato deshidrogenasa debido al riesgo de hemólisis.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución en pacientes con cuadros de alergias (p. ej., por reacciones cutáneas, picazón, entre otras), asma, fiebre del heno, pólipos nasales o enfermedades respiratorias crónicas.

El tratamiento concomitante con levotiroxina y salicilatos debe evitarse.

El alcohol puede incrementar el riesgo de lesión gastrointestinal cuando se toma con ASA. Por lo tanto, el alcohol se debe utilizar con precaución en pacientes que están tomando ASA. La utilización de ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas al día) puede provocar hemorragia gástrica.

El metamizol y algunos AINES como el ibuprofeno y naproxeno pueden atenuar el efecto inhibitor del ácido acetilsalicílico en la agregación plaquetaria. Se debe aconsejar a los pacientes para que informen a su médico si están tomando ácido acetilsalicílico y planean tomar metamizol o AINES.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones. Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes. En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

En los pacientes que recibieron concomitantemente Nicorandil y AINES, incluidos los ASA, existe un mayor riesgo de complicaciones graves tal como ulceración gastrointestinal, perforación y hemorragia.

Se recomienda precaución en pacientes con hipertensión arterial y ancianos, sobre todo con insuficiencia renal, o que presenten niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Se recomienda iniciar tratamiento con las dosis más bajas. Debe evitarse su uso en niños con enfermedades virales agudas. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol. Manténgase fuera del alcance de los niños

**Nuevas interacciones:**

**Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia:** existe un incremento del riesgo de hemorragia debido al efecto potencialmente aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia debe realizarse con precaución.

**Nicorandil:** en pacientes en tratamiento concomitante con nicorandil y AINES incluyendo el ácido acetyl salicílico, existe un incremento del riesgo de complicaciones graves como úlcera gastrointestinal, perforación y hemorragia.



**Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** la administración simultánea de varios AINES puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINES. Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

**Metamizol y AINES:** La administración concurrente (el mismo día) de metamizol y algunos AINES, tales como el ibuprofeno y naproxeno, pueden atenuar la inhibición plaquetaria irreversible inducida por el ácido acetilsalicílico. La relevancia clínica de estas interacciones no se conoce. El tratamiento con metamizol y ciertos AINES, tales como el ibuprofeno o naproxeno en pacientes con riesgo cardiovascular incrementado puede limitar la protección cardiovascular del ácido acetilsalicílico.

**Acetazolamida:** se recomienda precaución cuando se administran conjuntamente salicilatos con acetazolamida debido al aumento de riesgo de acidosis metabólica.

**Levotiroxina:** los salicilatos, especialmente a dosis mayores de 2,0 g/día pueden inhibir la unión de hormonas tiroideas a los transportadores de proteínas y de este modo dar lugar a un incremento inicial transitorio de hormonas tiroideas libres seguido de un descenso general de los niveles de hormonas tiroideas. Los niveles de hormona tiroidea se deben monitorizar.

**Vacuna de la varicela:** se recomienda que los pacientes no tomen salicilatos durante un intervalo de 6 semanas posteriores a recibir la vacuna de la varicela. Han ocurrido casos de síndrome de Reye después del uso de salicilatos durante infecciones por varicela.

**Tenofovir:** la administración conjunta de fumarato de disoproxilo de tenofovir y AINES puede incrementar el riesgo de insuficiencia renal.

**Corticoides:** la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante.

**Diuréticos:** los AINES pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.

**Anticoagulantes orales:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además, los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de la cumarina



indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR.

**Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda.

**Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II:** los AINES y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento, así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador.

**Otros antihipertensivos (Beta-bloqueadores):** el tratamiento con AINES puede disminuir el efecto antihipertensivo de los Beta- bloqueadores debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.

**Insulina y sulfonilureas:** la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiantes de estas últimas.

**Ciclosporina:** los AINES pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.

**Alcohol:** El alcohol puede incrementar el riesgo de daño gastrointestinal cuando se toma junto con ácido acetilsalicílico. Por lo tanto, en pacientes que toman ácido acetilsalicílico, el alcohol debe utilizarse con precaución. La administración conjunta de alcohol con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

**Litio:** se ha demostrado que los AINES disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINES. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.

**Metotrexato:** los AINES disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINES en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINES en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

**Uricosúricos:** la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfpirazona), además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos



**Antiácidos:** los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.

**Digoxina:** los AINES incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINES. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.

**Barbitúricos:** el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.

**Zidovudina:**

El ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina

**Ácido valproico:** la administración conjunta de salicilatos y ácido valproico puede dar lugar a un descenso de la unión a proteínas del ácido valproico e inhibir el metabolismo de ácido valproico ocasionando un incremento de los niveles séricos de ácido valproico libre y total.

**Fenitoína:** el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

**Interferón Alfa:** El ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.

**Vancomicina:** El ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

**Por último, la Sala recomienda negar la información para prescribir por cuanto no se ajusta al presente concepto.**

#### **3.4.1.4. KOPODEX® SOLUCIÓN 100 mg/mL**

Expediente : 20016323  
Radicado : 20201023314 / 20201236905  
Fecha : 10/12/2020  
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:  
Cada 100 mL de solución contiene 10g de Levetiracetam

Forma farmacéutica: Solución oral

Indicaciones: (Del Registro)

Levetiracetam está indicado como monoterapia en el tratamiento de:  
Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes de 16 años de edad con epilepsia recientemente diagnosticada.

Levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de:



-Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad con epilepsia,

-Crisis mioclónica en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia mioclónica juvenil,

-Convulsión tonicoclónica generalizada primaria en adultos y adolescentes desde 12 años de edad con epilepsia generalizada idiopática.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al levetiracetam o cualquier otro derivado de la pirrolidona o a cualquiera de los excipientes

Advertencias y Precauciones:

Suspensión definitiva: de acuerdo con la práctica clínica vigente, si levetiracetam debe suspenderse se recomienda que sea retirado gradualmente (p.ej. En adultos y adolescentes que pesen más de 50 kg: decrementos de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas; en niños y adolescentes que pesen menos de 50 kg: el decremento en la dosis no debe exceder de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas). No suspenda la terapia sin antes consultar a su médico, aunque usted se sienta mejor, ya que la interrupción repentina del medicamento aumenta el riesgo de aparición de crisis convulsiva. Para evitar la el aumento de la frecuencia de los episodios epilépticos, la suspensión de la terapia debe realizarse en forma gradual y bajo estricta vigilancia médica.

Deterioro renal o hepático:

La administración de levetiracetam a pacientes con deterioro renal puede requerir de ajuste de dosis. En pacientes con función hepática severamente deteriorada, se recomienda una evaluación de la función renal antes de la selección de la dosis.

Depresión y/o ideación suicida:

Se han reportado suicidio, intento de suicidio, ideas y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos (incluyendo levetiracetam). Un meta-análisis de los ensayos aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos ha mostrado un riesgo ligeramente mayor de pensamientos y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo es desconocido.

Por lo tanto, se deberá vigilar a los pacientes para signos de depresión y/o ideas y comportamiento suicida y se deberá tomar en consideración un tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si emergen signos de depresión y/o ideas o comportamiento suicida.

Riesgo aumento de autolesión y suicidio.

Población pediátrica: los datos disponibles en niños no sugieren un impacto sobre el crecimiento y la pubertad. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el aprendizaje, inteligencia, crecimiento, función endocrina, pubertad y fertilidad en niños siguen siendo desconocidos.

La seguridad y eficacia de este medicamento no han sido establecidas en niños menores de 4 años de edad, por lo cual no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

Riesgo aumentado de auto lesión y suicidio.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo y lactancia: fertilidad no se detectó un impacto sobre la fertilidad en estudios con animales. No hay datos clínicos disponibles, el riesgo potencial para los humanos se desconoce.

Embarazo: levetiracetam no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad reproductiva que puedan tener hijos que no utilicen anticonceptivos a menos que sea claramente necesario. No hay datos adecuados del uso de levetiracetam en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para los humanos es desconocido. Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, los cambios fisiológicos durante el embarazo pueden afectar la concentración de levetiracetam. Se ha observado una disminución en las concentraciones plasmáticas durante el embarazo. Esta disminución es más pronunciada durante el tercer trimestre (hasta 60% de la concentración inicial antes del embarazo). Se debe asegurar el manejo clínico adecuado de las mujeres embarazadas tratadas con levetiracetam. La suspensión de los tratamientos antiepilépticos puede resultar en exacerbación de la enfermedad y podría ser dañino para la madre y el feto.

Lactancia: levetiracetam se excreta en la leche humana. Por lo tanto, no se recomienda amamantar. Sin embargo, si se requiere de tratamiento con levetiracetam durante la lactancia, se deberá sopesar el beneficio / riesgo del tratamiento considerando la importancia de la lactancia.

Informe a su médico si usted alguna vez ha tenido reacciones alérgicas al efectuar un tratamiento con levetiracetam o con cualquier otra sustancia (alimentos, colorantes, perseverantes, etc.) u otros medicamentos.

Evite conducir vehículos, manejar maquinas o realizar cualquier actividad que requiera alerta mental hasta que usted sepa cómo le afecta este medicamento, ya que este puede provocar mareos o somnolencia. Usa o lleva consigo siempre una tarjeta de identificación médica para que, en caso de emergencia, otras personas se informen de su condición y de los medicamentos que está tomando.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013033 emitido mediante Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.1.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto Versión 30/01/2020 allegado mediante radicado No. 20201023314

Nuevas indicaciones:

Indicación:

Kopodex (levetiracetam) está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Kopodex (levetiracetam) está indicado como terapia complementaria en los siguientes casos:

- En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, niños desde 1 mes de edad con epilepsia.
- En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.”

Nueva dosificación / grupo etario:

Pacientes pediátricos 1 Mes a <6 Meses:

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 14 mg/Kg en 2 dosis divididas (7 mg/Kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 14 mg/Kg a la dosis diaria recomendada de 42 mg/Kg (21 mg/Kg dos veces al día). En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 35 mg/Kg en este grupo de edad.

6 Meses a <4 Años:

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/Kg en 2 dosis divididas (10 mg/Kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria en 2 semanas en un incremento de 20 mg/Kg a la dosis diaria recomendada de 50 mg/Kg (25 mg/Kg dos veces al día). Si un paciente no puede tolerar una dosis diaria de 50 mg/Kg, la dosis diaria puede reducirse. En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 47 mg/Kg en este grupo de edad.

4 Años a <16 Años

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/Kg en 2 dosis divididas (10 mg/Kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 20 mg/Kg a la dosis diaria recomendada de 60 mg/Kg (30 mg/Kg dos veces al día). Si un paciente no puede tolerar una dosis diaria de 60 mg/Kg, la dosis diaria puede reducirse. En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 44 mg/Kg. La dosis máxima diaria fue de 3000 mg/día.

Para la dosificación de comprimidos de KOPODEX en pacientes pediátricos que pesen de 20 a 40 Kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 500 mg administrado dos veces al día (250 mg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 500 mg a una dosis diaria máxima recomendada de 1500 mg (750 mg dos veces al día).

Para la dosificación de comprimidos de KOPODEX en pacientes pediátricos que pesen más de 40 Kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día que se administra dos veces al día (500 mg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 1000 mg/día a una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg (1500 mg dos veces al día)

Pacientes > 16 años y adultos

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día, administrado dos veces al día (500 mg dos veces al día o cada 12 horas). Se pueden administrar incrementos de dosificación adicionales (1000 mg/día adicional cada 2 semanas) a una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. No hay evidencia de que las dosis superiores a 3000 mg/día confieren beneficio adicional.

**MODO DE EMPLEO:** KOPODEX (Levetiracetam) se debe administrar por vía oral. Use el dosificador incluido en el envase para medir la dosis indicada; se puede tomar con o sin alimentos.

Las dosis se deben tomar a intervalos regulares.

Se debe cumplir estrictamente el tratamiento; no usar más cantidad de medicamento; ni modificar la frecuencia de administración, no se debe cambiar el tiempo de toma del medicamento. Evitar la discontinuación de la terapia.

No se debe abandonar la terapia sin consultar previamente con el médico tratante.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe suspender la administración del medicamento en forma repentina, ya que esto puede provocar un aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas.

En caso de olvido de una dosis, se debe ingerir lo antes posible; excepto si falta poco tiempo para la dosis siguiente.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.1.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Inserto Versión 30/01/2020 allegado mediante radicado No. 20201023314**

**Nuevas indicaciones:**

**Indicación:**

**Kopodex (levetiracetam) está indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes de 16 años de edad o mayores con un nuevo diagnóstico de epilepsia.**

**Kopodex (levetiracetam) está indicado como terapia complementaria en los siguientes casos:**

- **En el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos, niños desde 1 mes de edad con epilepsia.**
- **En el tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.**
- **En el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.**

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Pacientes pediátricos 1 Mes a <6 Meses:**

**Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 14 mg/Kg en 2 dosis divididas (7 mg/Kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 14 mg/Kg a la dosis diaria recomendada de 42 mg/Kg (21 mg/Kg dos veces al día). En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 35 mg/Kg en este grupo de edad.**

**6 Meses a <4 Años:**

**Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/Kg en 2 dosis divididas (10 mg/Kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria en 2 semanas en un incremento de 20 mg/Kg a la dosis diaria recomendada de 50 mg/Kg (25 mg/Kg dos veces al día). Si un paciente no puede tolerar una dosis diaria de 50 mg/Kg, la dosis diaria puede reducirse. En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 47 mg/Kg en este grupo de edad.**

**4 Años a <16 Años:**

**Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 20 mg/Kg en 2 dosis divididas (10 mg/Kg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 20**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mg/Kg a la dosis diaria recomendada de 60 mg/Kg (30 mg/Kg dos veces al día). Si un paciente no puede tolerar una dosis diaria de 60 mg/Kg, la dosis diaria puede reducirse. En ensayos clínicos, la dosis media diaria fue de 44 mg/Kg. La dosis máxima diaria fue de 3000 mg/día.

Para la dosificación de comprimidos de KOPODEX en pacientes pediátricos que pesen de 20 a 40 Kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 500 mg administrado dos veces al día (250 mg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 500 mg a una dosis diaria máxima recomendada de 1500 mg (750 mg dos veces al día).

Para la dosificación de comprimidos de KOPODEX en pacientes pediátricos que pesen más de 40 Kg, inicie el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día que se administra dos veces al día (500 mg dos veces al día). Aumentar la dosis diaria cada 2 semanas en incrementos de 1000 mg/día a una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg (1500 mg dos veces al día)

**Pacientes > 16 años y adultos:**

Iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 1000 mg/día, administrado dos veces al día (500 mg dos veces al día o cada 12 horas). Se pueden administrar incrementos de dosificación adicionales (1000 mg/día adicional cada 2 semanas) a una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. No hay evidencia de que las dosis superiores a 3000 mg/día confieren beneficio adicional.

**Modo de empleo:** KOPODEX (Levetiracetam) se debe administrar por vía oral. Use el dosificador incluido en el envase para medir la dosis indicada; se puede tomar con o sin alimentos.

Las dosis se deben tomar a intervalos regulares.

Se debe cumplir estrictamente el tratamiento; no usar más cantidad de medicamento; ni modificar la frecuencia de administración, no se debe cambiar el tiempo de toma del medicamento. Evitar la discontinuación de la terapia.

No se debe abandonar la terapia sin consultar previamente con el médico tratante.

No se debe suspender la administración del medicamento en forma repentina, ya que esto puede provocar un aumento de la frecuencia de las crisis convulsivas.

En caso de olvido de una dosis, se debe ingerir lo antes posible; excepto si falta poco tiempo para la dosis siguiente.

#### **3.4.1.5 : LINDISC® 50**

Expediente : 209175  
Radicado : 20191171391 / 20201445097  
Fecha : 18/12/2020  
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada parche de 12,5 cm<sup>2</sup> contiene Hemihidrato de estradiol (absorción nominal 50 mcg/día)  
3.90000 mg

Forma farmacéutica: Sistema Transdermico

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Indicaciones: (Del Registro)**

Terapia de sustitución estrogénica para pacientes con alteraciones debidas a la menopausia.

**Contraindicaciones: (Del Registro)**

Embarazo, lactancia, sospecha o existencia de tumor de útero, mama u ovarios, endometriosis, sospecha o certeza de trastornos premalignos o de neoplasias malignas, si son influidas por esteroides sexuales, hemorragia vaginal sin diagnosticar, trastornos graves de la función hepática, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos), trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o historia documentada de tales condiciones, diabetes severa con cambios vasculares, anemia de células falciformes, alteraciones del metabolismo de las grasas, antecedentes de herpes, otosclerosis, antecedentes de ictericia o prurito severo del embarazo, hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006133 emitido mediante Acta No.17 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión 15 allegado mediante radicado No. 20201445097
- Información para prescribir versión 15 allegado mediante radicado No. 20201445097

**Nuevas indicaciones:**

Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de los síntomas vasomotores y urogenitales moderados o severos debidos a la menopausia natural, hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria.

Para la prevención de osteoporosis posmenopáusica, la terapia solo ha de ser considerada en mujeres con un alto riesgo de osteoporosis, previa una cuidadosa consideración de manejo no estrogénico, que incluya adecuada actividad física, exposición a la luz solar e ingesta de calcio y vitamina D

**Nuevas contraindicaciones:**

**Embarazo y lactancia**

- Sangrado genital anormal no diagnosticado
- Cáncer de mama conocido o sospecha de cáncer de mama
- Neoplasias premalignas o malignas conocidas o sospechadas, si están influidas por esteroides sexuales
- Presencia o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos)
- Tromboembolia arterial aguda (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas afecciones
- Alto riesgo de trombosis arterial o venosa
- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de los parches Lindisc

**Nuevas precauciones y advertencias:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si cualquiera de las afecciones/factores de riesgo mencionados a continuación está presente o empeora, deberá realizarse un análisis individual de riesgo/beneficio antes de comenzar o continuar la TRH.

La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.

#### Adición de un progestágeno

La terapia con estrógenos, no debe usarse a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En mujeres con útero intacto, se debe agregar un progestágeno al tratamiento con Lindisc durante al menos 10 a 14 días cada mes. Para los parches que liberan más de 50 µg / día, no se ha demostrado el efecto protector endometrial de los progestágenos añadidos.

Un sangrado similar a la menstruación ocurre normalmente 2 a 3 días después del final del período de administración de progestágeno.

#### Tromboembolia venosa

Tanto estudios aleatorizados controlados como estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

Por lo tanto debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.

Los factores de riesgo reconocidos generalmente para TEV incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente joven puede indicar una disposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.

El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse interrumpir temporalmente la TRH.

Debe detenerse el tratamiento de inmediato si hay síntomas o sospecha de un evento trombótico.

#### Tromboembolia arterial

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (medroxyprogesterone acetate, MPA) combinados continuos mostraron un posible aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (coronary heart disease, CHD) durante el primer año de uso y ningún beneficio de ahí en adelante. Un estudio clínico grande con EEC solos mostró una reducción potencial de las tasas de CHD en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como criterio de valoración secundario, en dos estudios clínicos grandes con EEC solos o combinados con MPA se halló un aumento de 30% a 40% del riesgo de accidente cerebrovascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH o a vías de administración no orales.



#### Cáncer de endometrio

La exposición prolongada a estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma de endometrio.

#### Cáncer de mama

Los estudios clínicos y observacionales han informado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben TRH durante varios años. Los cálculos de los riesgos relativos generales de diagnóstico de cáncer de mama dados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilaron en la mayoría de los estudios entre 1 y 2. El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que sólo contienen estrógeno.

Dos estudios aleatorizados grandes con EEC solos o combinados en forma continua con MPA mostraron estimaciones de riesgo de 0.77 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o 1.24 (CI del 95%: 1.01-1.54) después de aprox. 6 años de usar TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso del riesgo desaparece a los pocos años de detener la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

#### Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

#### Tumor de hígado

Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Lindisc, y con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

#### Enfermedad vesicular

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos.

#### Demencia

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH. El exceso del riesgo desaparece a los pocos años de detener la TRH.



La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

#### Cáncer de ovario

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

#### Tumor de hígado

Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Lindisc, y con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

#### Enfermedad vesicular

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos

#### Demencia

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

#### Otras afecciones

Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento si se producen dolor de cabeza migrañoso o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos por primera vez, o si hay otros síntomas que posiblemente sean premonitorios de oclusión cerebrovascular.

Si hay irritaciones de la piel persistentes, repetidas (p. ej., prurito o eritema persistente en el lugar de aplicación) a pesar de que los lugares de aplicación se cambian según las indicaciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

No se ha establecido una asociación general entre el uso de TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han informado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben TRH; los aumentos clínicamente relevantes son poco frecuentes. Sin embargo, si en casos particulares se desarrolla hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de TRH, entonces se puede considerar interrumpir la TRH.

Es posible que los esteroides sexuales se metabolicen escasamente en pacientes con insuficiencia hepática. Si bien la TRH administrada por vía transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, la TRH de todos modos debe administrarse con precaución a esas pacientes.



La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción inmediata de la TRH.

Ciertos pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica con la TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endométrica.

Los miomas uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, el tratamiento debe interrumpirse.

En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia.

Es necesaria una supervisión médica minuciosa (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre prolactinoma.

En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH.

Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.

Epilepsia, enfermedad mamaria benigna, asma, migraña, porfiria, otosclerosis, lupus eritematoso sistémico, corea menor

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

#### **Nuevas indicaciones:**

**Terapia de reemplazo hormonal (TRH) para el tratamiento de los síntomas vasomotores y urogenitales moderados o severos debidos a la menopausia natural, hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria en mujeres histerectomizadas.**

**Para la prevención de osteoporosis posmenopáusica, la terapia solo ha de ser considerada en mujeres con un alto riesgo de osteoporosis, previa una cuidadosa consideración de manejo no estrogénico, que incluya adecuada actividad física, exposición a la luz solar e ingesta de calcio y vitamina D**

#### **Nuevas contraindicaciones:**

#### **Embarazo y lactancia**

- **Sangrado genital anormal no diagnosticado**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Cáncer de mama conocido o sospecha de cáncer de mama**
- **Neoplasias premalignas o malignas conocidas o sospechadas, si están influidas por esteroides sexuales**
- **Presencia o antecedentes de tumores de hígado (benignos o malignos)**
- **Tromboembolia arterial aguda (p. ej., infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)**
- **Trombosis venosa profunda activa, trastornos tromboembólicos o antecedentes documentados de estas afecciones**
- **Alto riesgo de trombosis arterial o venosa**
- **Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de los parches Lindisc**

#### **Nuevas precauciones y advertencias:**

**Si cualquiera de las afecciones/factores de riesgo mencionados a continuación está presente o empeora, deberá realizarse un análisis individual de riesgo/beneficio antes de comenzar o continuar la TRH.**

**La posibilidad de un aumento del riesgo sinérgico de trombosis debe considerarse en las mujeres que tienen una combinación de factores de riesgo o presentan una mayor severidad de un factor de riesgo individual. Este aumento del riesgo puede ser mayor que un simple riesgo acumulado de los factores. La TRH no debe prescribirse en caso de una evaluación negativa de la relación riesgo/beneficio.**

#### **Adición de un progestágeno:**

**La terapia con estrógenos, no debe usarse a menos que la paciente haya tenido una histerectomía. En mujeres con útero intacto, se debe agregar un progestágeno al tratamiento con Lindisc durante al menos 10 a 14 días cada mes. Para los parches que liberan más de 50 µg / día, no se ha demostrado el efecto protector endometrial de los progestágenos añadidos.**

**Un sangrado similar a la menstruación ocurre normalmente 2 a 3 días después del final del período de administración de progestágeno.**

#### **Tromboembolia venosa:**

**Tanto estudios aleatorizados controlados como estudios epidemiológicos han sugerido un aumento del riesgo relativo (RR) de desarrollar tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.**

**Por lo tanto, debe sopesarse cuidadosamente la relación riesgo/beneficio junto con la paciente al momento de recetar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) a mujeres con un factor de riesgo de TEV.**

**Los factores de riesgo reconocidos generalmente para TEV incluyen antecedentes personales, antecedentes familiares (aparición de TEV en un familiar directo a una edad relativamente joven puede indicar una disposición genética) y obesidad severa. El riesgo de TEV también aumenta con la edad. No hay consenso acerca del posible papel de las venas varicosas en la TEV.**

**El riesgo de TEV puede aumentar temporalmente con una inmovilización prolongada, cirugía mayor electiva o postraumática o traumatismo mayor. Según la naturaleza del evento y la duración de la inmovilización, debe considerarse interrumpir temporalmente la TRH.**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Debe detenerse el tratamiento de inmediato si hay síntomas o sospecha de un evento trombótico.

#### **Tromboembolia arterial:**

Dos estudios clínicos grandes con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (medroxyprogesterone acetate, MPA) combinados continuos mostraron un posible aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (coronary heart disease, CHD) durante el primer año de uso y ningún beneficio de ahí en adelante. Un estudio clínico grande con EEC solos mostró una reducción potencial de las tasas de CHD en mujeres de 50-59 años y ningún beneficio general en la población total del estudio. Como criterio de valoración secundario, en dos estudios clínicos grandes con EEC solos o combinados con MPA se halló un aumento de 30% a 40% del riesgo de accidente cerebrovascular. Es incierto si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH o a vías de administración no orales.

#### **Cáncer de endometrio:**

La exposición prolongada a estrógenos sin oposición aumenta el riesgo de desarrollar hiperplasia o carcinoma de endometrio.

#### **Cáncer de mama:**

Los estudios clínicos y observacionales han informado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que reciben TRH durante varios años. Los cálculos de los riesgos relativos generales de diagnóstico de cáncer de mama dados en más de 50 estudios epidemiológicos oscilaron en la mayoría de los estudios entre 1 y 2.

El riesgo relativo aumenta con la duración del tratamiento y puede ser más bajo o posiblemente neutral con productos que sólo contienen estrógeno.

Dos estudios aleatorizados grandes con EEC solos o combinados en forma continua con MPA mostraron estimaciones de riesgo de 0.77 (Intervalo de confianza (IC) del 95%: 0.59-1.01) o 1.24 (CI del 95%: 1.01-1.54) después de aprox. 6 años de usar TRH. Se desconoce si el aumento del riesgo también se extiende a otros productos de TRH.

El exceso del riesgo desaparece a los pocos años de detener la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

#### **Cáncer de ovario:**

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).



Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

#### **Tumor de hígado:**

Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Lindisc, y con todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

#### **Enfermedad vesicular:**

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos.

#### **Demencia:**

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

El exceso del riesgo desaparece a los pocos años de detener la TRH.

La TRH aumenta la densidad de las imágenes mamográficas, lo cual puede afectar adversamente la detección radiológica de cáncer de mama en algunos casos.

#### **Cáncer de ovario:**

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó que el riesgo general de recibir un diagnóstico de cáncer de ovario aumenta un poco para las pacientes que reciben TRH en comparación con mujeres que nunca recibieron TRH (estudios prospectivos: RR 1.20, IC del 95 % de 1.15-1.26; todos los estudios combinados: RR 1.14, IC del 95 % de 1.10-1.19). En las mujeres que reciben TRH actualmente, el riesgo del cáncer de ovario aumentó más (RR 1.43, IC del 95 % de 1.31-1.56).

Estas asociaciones no se mostraron en todos los estudios, que incluyeron ensayos controlados aleatorizados, por ejemplo, la Iniciativa para la salud de la mujer (Women's Health Initiative, WHI).

Además, no se mostró de forma consistente un efecto de la duración de la exposición, pero el riesgo puede ser más relevante en el uso a largo plazo (varios años).

#### **Tumor de hígado:**

Con poca frecuencia, se han observado tumores de hígado benignos después del uso de sustancias hormonales como la que contienen los parches Lindisc, y con



todavía menos frecuencia, se observaron casos malignos. En casos aislados, esos tumores produjeron hemorragia intraabdominal con riesgo de vida.

**Enfermedad vesicular:**

Se sabe que los estrógenos aumentan la litogenicidad de la bilis. Algunas mujeres tienen predisposición a la enfermedad vesicular durante la terapia con estrógenos

**Demencia:**

Hay evidencias limitadas provenientes de estudios clínicos con preparaciones que contienen EEC de que el tratamiento hormonal puede aumentar el riesgo de probable demencia si se inicia en mujeres de 65 años o más. El riesgo puede disminuir si el tratamiento se inicia en la menopausia temprana, tal como se observó en otros estudios. Se desconoce si estos hallazgos también se extienden a otros productos de TRH.

**Otras afecciones:**

Se debe interrumpir de inmediato el tratamiento si se producen dolor de cabeza migrañoso o dolores de cabeza frecuentes e inusualmente intensos por primera vez, o si hay otros síntomas que posiblemente sean premonitores de oclusión cerebrovascular.

Si hay irritaciones de la piel persistentes, repetidas (p. ej., prurito o eritema persistente en el lugar de aplicación) a pesar de que los lugares de aplicación se cambian según las indicaciones, se debe considerar la interrupción del tratamiento transdérmico.

No se ha establecido una asociación general entre el uso de TRH y el desarrollo de hipertensión clínica. Se han informado pequeños aumentos de la presión arterial en mujeres que reciben TRH; los aumentos clínicamente relevantes son poco frecuentes. Sin embargo, si en casos particulares se desarrolla hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de TRH, entonces se puede considerar interrumpir la TRH.

Es posible que los esteroides sexuales se metabolicen escasamente en pacientes con insuficiencia hepática. Si bien la TRH administrada por vía transdérmica evita el metabolismo hepático de primer paso, la TRH de todos modos debe administrarse con precaución a esas pacientes.

La recurrencia de ictericia colestásica o prurito colestásico que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la interrupción inmediata de la TRH.

Ciertos pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica con la TRH, como sangrado uterino anormal. El sangrado uterino anormal frecuente o persistente durante el tratamiento es una indicación para realizar una evaluación endométrica.

Los miomas uterinos pueden aumentar su tamaño bajo la influencia de los estrógenos. Si se observa esto, el tratamiento debe interrumpirse.

En caso de que la endometriosis se reactive con el tratamiento, se recomienda la interrupción de la terapia.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es necesaria una supervisión médica minuciosa (incluida la medición periódica de los niveles de prolactina) si la paciente sufre prolactinoma.

En ocasiones puede producirse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres que tienen tendencia a desarrollar cloasma deben evitar exponerse al sol o a radiación ultravioleta mientras reciban TRH.

Se ha informado la aparición o el deterioro de las siguientes afecciones con el uso de TRH. Si bien la evidencia de una asociación con el uso de TRH no es concluyente, las mujeres que tienen estas afecciones y reciben tratamiento con TRH deben ser monitoreadas atentamente.

Epilepsia, enfermedad mamaria benigna, asma, migraña, porfiria, otosclerosis, lupus eritematoso sistémico, corea menor

En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajusta al presente concepto.

**3.4.1.6. : REAMPLA®**

Expediente : 20145979

Radicado : 20201250236

Fecha : 22/12/2020

Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene palbociclib 75mg, 100mg, 125mg

Forma farmacéutica: Capsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Acta 14 de 2017, numeral 3.1.1.13.

Indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

-Con letrozol, como tratamiento inicial, endocrino de base, en mujeres postmenopáusicas.

-Con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta 11 de 2019 numeral 3,1,9,3

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso de preparados que contengan hierba de San Juan.



Este medicamento contiene lactosa. los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mala absorción de glucosa galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones.

Neutropenia.

Se ha observado una disminución en los recuentos de neutrófilos en estudios clínicos con reampla®. en los pacientes que recibieron reampla® en combinación con letrozol (estudio 1 y 2) o fulvestrant (estudio 3), los recuentos de neutrófilos disminuyeron en grado 3 y grado 4 en el 56,1% y el 10,6% de los pacientes, respectivamente.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de neutropenia de cualquier grado fue de 15 días (12-700 días) y la mediana de duración del grado 3 de neutropenia fue de 7 días en 3 estudios clínicos aleatorizados.

Monitoree el hemograma completo antes del inicio de la terapia con reampla® y al comienzo de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.

Para los pacientes que experimenten un máximo de neutropenia de grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controle los recuentos sanguíneos completos para los ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.

Se recomienda la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o el retraso en el inicio de los ciclos de tratamiento para los pacientes que desarrollan neutropenia de grado 3 o 4.

Enfermedad pulmonar intersticial / neumonitis

Pueden producirse EPI y/o neumonitis graves, potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina 4/6 (CDK 4/6), incluido Reampla® cuando se toman en combinación con terapia endocrina.

En todos los ensayos clínicos, el 1,4% de los pacientes tratados con Reampla® presentaron epi / neumonitis de cualquier grado, el 0,1% tenía grado 3 y no se informaron casos mortales o de grado 4. se han observado casos adicionales de epi / neumonitis en el entorno posterior a la comercialización, con muertes reportadas.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas pulmonares indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, hipoxia, tos, disnea). En pacientes que tienen síntomas respiratorios nuevos o que empeoran y se sospecha que desarrollaron epi / neumonitis, interrumpa Reampla® de inmediato y evalúe al paciente. Suspender permanentemente Reampla® en pacientes con EPI grave o neumonitis.

Infecciones.

Dado que reampla® tiene propiedades mielosupresoras, es posible que predisponga a los pacientes a infecciones.

Se han reportado infecciones de cualquier grado a una tasa mayor en pacientes tratados con reampla® más letrozol o fulvestrant (54,7%), en comparación con los pacientes tratados

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el grupo comparador correspondiente (36,9%). infecciones de grado 3 o 4 ocurrieron en el 4,4% y 0.7% respectivamente, en los pacientes tratados con reampla® en cualquier combinación comparado con los pacientes tratados en los respectivos grupos comparadores (2,5 y 0% respectivamente).

Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de la infección y tratarlos según sea médicamente adecuado.

Los médicos deben informar a los pacientes para que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre que se presente.

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 interacciones
- Inserto versión CDSv14.0\_04Nov2019\_v3
- Información para Prescribir versión CDSv14.0\_04Nov2019\_v3

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas.

REAMPLA® está indicado en combinación con tratamiento endocrino para tratar el cáncer de mama metastásico o avanzado con hormona (HR) positivo, de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo:

- Con un inhibidor de la aromatasa como terapia inicial de base endocrina; o
- Con fulvestrant, en mujeres con progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y método de administración.

La dosis recomendada de REAMPLA® es de una cápsula de 125 mg, administrada por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento (Esquema 3/1) para completar un ciclo de 28 días.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, el inhibidor de la aromatasa debe administrarse de acuerdo con la dosis informada en la información de prescripción aprobada.

Cuando se administra de manera simultánea con el palbociclib, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los Días 1, 15, 29 y, a continuación, una vez por mes. Consulte la información de prescripción completa del fulvestrant.

Las cápsulas de REAMPLA® deben ser ingeridas con alimentos. Es necesario instar a los pacientes a tomar su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Continúe el tratamiento mientras el paciente obtenga como resultado un beneficio clínico a partir de la terapia.

Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional ese día. La siguiente dosis prescrita se debe administrar a la hora habitual. Las cápsulas de



REAMPLA® deben ingerirse completas (no se deben masticar, aplastar ni abrir las cápsulas antes de su ingestión). No se debe ingerir ninguna cápsula si estuviera rota, rajada o si tuviera signos de no estar intacta.

Antes del inicio y durante el tratamiento combinado de palbociclib más inhibidor de la aromatasas/fulvestrant, las mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas deben ser tratadas con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), según las prácticas clínicas locales.

Modificaciones de la dosis.

Se recomienda la modificación de la dosis de REAMPLA® en función de la seguridad individual y la tolerabilidad

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción o demora temporal de la dosis y/o reducciones de dosis o la interrupción permanente, según los cronogramas de reducción de dosis de las Tablas 1, 2 y 3 (ver la sección 4.4 Advertencias y precauciones y la Sección 4.8 Reacciones adversas).

Tabla 1. Modificaciones de las dosis recomendadas para REAMPLA® en caso de eventos adversos

Nivel de dosis	Dosis
Dosis recomendada	125 mg/día
Primera reducción de dosis	100 mg/día
Segunda reducción de dosis	75 mg/día*

\* Si se requiere otra reducción de dosis por debajo de 75 mg/día, interrumpa el tratamiento.

Tabla 2. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA® – Toxicidades Hematológicas.

<p>Monitoree los recuentos sanguíneos completos antes del inicio de la terapia con REAMPLA® y al inicio de cada ciclo, así como en el día 15 de los primeros 2 ciclos, y según lo indicado clínicamente.</p> <p>Para los pacientes que experimentan un máximo de neutropeniade grado 1 o 2 en los primeros 6 ciclos, controlar los recuentos sanguíneos completos para ciclos subsiguientes cada 3 meses, antes del comienzo de un ciclo y según lo indicado clínicamente.</p>	
Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis.



Grado 3 <sup>a</sup>	<p>Día 1 del ciclo: Suspender REAMPLA®, hasta recuperación a grado <math>\leq 2</math>, repetir monitoreo de conteo sanguíneo completo monitoreando a lo largo de 1 semana. Cuando se recupere a grado <math>\leq 2</math>, comenzar el próximo ciclo <i>a la misma dosis</i>.</p> <p>Día 15 de los primeros 2 ciclos: Si se alcanza grado 3 en el día 15, continúe la administración de REAMPLA <i>a la dosis actual</i> para completar el ciclo y repita conteo sanguíneo completo en el día 22. Si se alcanza grado 4 en el día 22, siga las guías de modificación de dosis para grado 4.</p> <p>Considere la reducción de dosis en casos de recuperación prolongada (&gt;1 semana) de neutropenia Grado 3 o neutropenia grado 3 recurrente en el día 1 de los ciclos subsecuentes.</p>
ANC Grado3 <sup>b</sup> ( $<1000$ a $500/\text{mm}^3$ ) + Fiebre $\geq 38,5^\circ\text{C}$ y/o infección	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado <math>\leq 2</math> (<math>\geq 1000/\text{mm}^3</math>). Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>
Grado 4 <sup>a</sup>	<p>En cualquier momento: Suspenda REAMPLA® y no inicie el siguiente ciclo hasta la recuperación al Grado <math>\leq 2</math>, Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Calificación según CTCAE 4.0. (Grado 1: ANC  $< \text{LIN } 1500/ \text{mm}^3$ ; Grado 2: ANC  $1000 < 1500 /\text{mm}^3$ ; Grado 3: ANC  $500 - < 1000 \text{ mm}^3$ ; Grado 4 ANC  $< 500 \text{ mm}^3$ )

ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos.

LIN = Límite Inferior Normal

<sup>a</sup> La tabla aplica para todas las reacciones adversas hematológicas excepto linfopenia (a menos que sea asociada con eventos clínicos, p.e. infecciones oportunistas).

<sup>b</sup> Grado 1: ANC  $< \text{LIN} - 1500 \text{ mm}^3$ ; Grado 2: ANC  $1000 < 1500 \text{ mm}^3$ ; Grado 3: ANC  $500 - < 1000 \text{ mm}^3$ ; Grado 4 ANC  $< 500 \text{ mm}^3$ )

Tabla 3. Manejo y modificación de la dosis de REAMPLA®: Toxicidades no hematológicas.

Grado de CTCAE	Modificaciones de la Dosis
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de la dosis
Toxicidad no hematológica de Grado $\geq 3$ (si persiste a pesar del tratamiento médico)	<p>Suspender hasta que se resuelvan los síntomas y pasen a ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado <math>\leq 1</math></li> <li>• Grado <math>\leq 2</math> (si no es considerado un riesgo de seguridad para el paciente)</li> </ul> <p>Reanude en la dosis inferior siguiente.</p>

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Calificación según CTCAE 4.0.

CTCAE = Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos

No se requieren modificaciones de dosis en función de la edad, el sexo o el peso corporal del paciente (vea la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Suspender permanentemente REAMPLA® en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave o neumonitis (ver Sección 4.4 Advertencias y precauciones).

Poblaciones Especiales.

Población de ancianos: No se requieren ajustes de dosis en pacientes de  $\geq 65$  años. (Consulte la Sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas).

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad ni la eficacia de REAMPLA® en niños o adolescentes de  $< 18$  años.

Deterioro hepático: No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A y B de Child-Pugh). Para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada de REAMPLA® es de 75 mg una vez diariamente en el esquema 3/1 (ver Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas)

Deterioro renal: No se requiere un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina  $[CrCl] \geq 15$  ml / min). Existen datos insuficientes disponibles en pacientes que requieren hemodiálisis para proporcionar cualquier recomendación de dosificación en esta población de pacientes (ver sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas).

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Palbociclib se metaboliza principalmente por CYP3A y enzima sulfotransferasa SULT2A1 (SULT). In vivo, palbociclib es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A.

Agentes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inhibidores de CYP3A.

Los datos de un estudio sobre la interacción fármaco- fármaco (Drug –drug interaction, DDI por sus siglas en inglés) en sujetos sanos indican que la coadministración de múltiples dosis de 200 mg de itraconazol con una dosis única de 125 mg REAMPLA® aumentó la exposición total palbociclib (área bajo la curva, ABCinf) y la exposición pico observada en plasma ( $C_{max}$ ) en aproximadamente un 87% y 34%, respectivamente, en relación a una dosis de 125 mg palbociclib si se administra solo. El uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A entre ellos, pero no limitados a: amprenavir, atazanavir, boceprevir, claritromicina, conivaptan, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fosamprenavir, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir, mibefradil, miconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, verapamilo, voriconazol, y toronja o jugo de toronja, debe ser evitado.

Agentes que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de palbociclib.

Efecto de los inductores de CYP3A.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indican que la coadministración de varias dosis de rifampicina 600- mg, un inductor potente de CYP3A, con una dosis única de

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



palbociclib 125-mg disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de palbociclib en un 85% y un 70%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indica que la coadministración de múltiples dosis diarias de 400 mg de modafinil, un inductor moderado de CYP3A, con una dosis única de REAMPLA disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de palbociclib en un 32% y un 11%, respectivamente, en relación con una dosis única de palbociclib 125-mg administrado solo. La administración concomitante de inductores potentes de CYP3A que incluyen, pero no se limitan a: carbamazepina, felbamato, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifabutina, rifampicina, rifapentina y hierba de San Juan, debe ser evitada.

La coadministración de un inductor moderado de CYP3A (modafinil) disminuyó la exposición plasmática de palbociclib en pacientes saludables en un 32%. Los inductores moderados de CYP3A (p.e. bosentán, efavirenz, etravirina, modafinil y nafcilina) pueden ser usados concurrentemente con REAMPLA cuando no existan alternativas. No se requiere ajuste de dosis.

Efecto de los agentes que reducen el ácido.

REAMPLA® Cápsulas.

Los datos de un estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una dosis única de 125 mg de REAMPLA® cápsulas con varias dosis de rabeprazol, un inhibidor de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés), en sujetos bajo condiciones de estar alimentados, disminuyó la C<sub>máx</sub> de REAMPLA® 125 mg en un 41%, pero tuvo un impacto limitado en el ABCinf (disminución del 13%) en comparación con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Dado el efecto reducido en el pH gástrico de los antagonistas del receptor H<sub>2</sub> y los antiácidos locales en comparación con los PPI, en pacientes alimentados, no se presentan efectos clínicos relevantes de PPI, antagonistas del receptor H<sub>2</sub> ni antiácidos locales respecto de la exposición a palbociclib.

Los datos de otro estudio de DDI en sujetos sanos indicaron que la coadministración de una sola dosis de REAMPLA® cápsulas con varias dosis de rabeprazol PPI en sujetos en ayunas disminuyó el ABCinf y la C<sub>máx</sub> de REAMPLA® cápsulas 125 mg en un 62% y un 80%, respectivamente, cuando se lo comparó con una sola dosis de palbociclib administrado solo.

Por lo tanto, REAMPLA® cápsulas debería administrarse con alimentos (consulte la sección 4.2 Posología y método de administración).

Efecto de REAMPLA® en otros medicamentos.

Palbociclib es un inhibidor temporal débil de CYP3A después de una administración de la dosis diaria de 125 mg en estado de equilibrio en seres humanos. En un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos sanos, la coadministración de midazolam con varias dosis de palbociclib aumentó los valores del ABCinf y la C<sub>máx</sub> de midazolam en un 61% y un 37%, respectivamente, según se lo comparó con la administración de midazolam solo.

In vitro, palbociclib no es un inhibidor de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ni 2D6, ni es un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C8 y 3A4 en concentraciones con relevancia clínica.



**Letrozol:** Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no se encontraron interacciones medicamentosas entre Palbociclib y Letrozol cuando se coadministraban los dos medicamentos.

**Fulvestrant:** los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama demostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y fulvestrant cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

**Goserelina:** los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama mostraron que no hubo interacción farmacológica clínicamente relevante entre palbociclib y goserelina cuando los 2 fármacos se administraron conjuntamente.

**Tamoxifeno:** Los datos de un estudio de interacción fármaco-fármaco en sujetos masculinos sanos indicaron que las exposiciones del palbociclib eran comparables cuando se coadministraba una sola dosis de palbociclib con varias dosis de tamoxifeno y cuando se administraba exclusivamente palbociclib.

**Estudios in vitro con transportadores.**

Las evaluaciones in vitro indican que palbociclib tiene bajo potencial para inhibir las actividades de los transportadores del medicamento glucoproteína P (P-gp, sistémicamente), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, sistémicamente), el transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1, OATP1B3 y la bomba de exportación de sales biliares (BSEP) en concentraciones de relevancia clínica. In vitro, palbociclib tiene el potencial de inhibir OCT1 a concentraciones relevantes clínicamente, así como el potencial de inhibir P-gp o BCRP en el tracto gastrointestinal a concentraciones relevantes clínicamente. Basado en los datos in vitro, es poco probable que el transporte mediado por P-gp y BCRP afecte el grado de absorción oral de palbociclib a dosis terapéuticas.

**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 informe de adecuada calidad metodológica que permitan realizar una evaluación del beneficio-riesgo de la combinación de palbociclib con anastrozol o exemestano, teniendo en cuenta que la información clínica presentada corresponde al estudio IRIS, los cuales son estudios retrospectivos y con poca casuística para los medicamentos mencionados (anastrozol y exemestano).

#### 3.4.1.7 UNIRS - N-ACETILCISTEÍNA 600MG

Radicado : 20201184439

Fecha : 8/10/2020

Interesado : Asociación Colombiana De Patología Dual

**Solicitud:** El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, la evaluación de la siguiente indicación para el principio activo N-acetilcisteína 600mg, tableta efervescente, vía de administración oral:

- Indicación: Indicado en el manejo farmacológico de la ansiedad y los síntomas de abstinencia en pacientes con trastorno por uso de sustancias psicoactivas.
- Dosificación / Grupo etario: Adultos: dosis entre 1200 mg y 3600 mg/día

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada es insuficiente para recomendar la aprobación de la evaluación farmacológica de N-acetilcisteína en la indicación solicitada puesto que el interesado presenta una revisión sistemática cuya metodología no se explica bien, esta revisión sistemática reporta dos revisiones sistemáticas y un ensayo clínico. Una revisión sistemática (Nielsen) realizada en pacientes adictos a Cannabis no reportó efecto favorable, la otra revisión (Duailibi) incluyó 7 estudios con un total de 245 pacientes que reporta un efecto favorable, sin embargo, el propio autor de la revisión reconoce las limitaciones de la evidencia por ser estudios heterogéneos y con pequeño tamaño de muestra y recomienda realizar estudios adecuados para establecer un probable beneficio de la N-acetilcisteína en la indicación. El ensayo clínico (Schulte) reportado en la revisión sistemática se realizó con 38 pacientes consumidores de cocaína y no evidenció diferencia estadísticamente significativa frente a placebo reconociendo que es un número reducido de participantes para establecer conclusiones sobre el balance beneficio-riesgo. Teniendo en cuenta lo anterior, se debe allegar información clínica adicional que justifique la indicación solicitada.

Adicionalmente, la Sala considera que para el manejo farmacológico de la ansiedad y los síntomas de abstinencia en pacientes con trastorno por uso de sustancias psicoactivas existen alternativas no farmacológicas y farmacológicas para el manejo sintomático de la abstinencia y como parte del manejo de la adicción.

Por las consideraciones anteriores, la Sala considera que N-acetilcisteína no cumple con los criterios establecidos en los artículos 95 y 96 de la Resolución 1885 de 2018 para ser incluido dentro del listado UNIRS en la indicación solicitada.

**3.4.1.8. OFEV® 150mg  
OFEV® 100mg**

Expediente : 20103084 / 20126426  
Radicado : 20191145641 / 20201068690 / 20201203803  
20191145649 / 20201067430 / 20201207031  
Fecha : 03/11/2020 / 06/11/2020  
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

**Composición:**

Cada cápsula blanda contiene 180,6mg de Nintedanib Esilato equivalente a 150 mg de Nintedanib

Cada cápsula blanda contiene 120,4mg de Nintedanib Esilato equivalente a 100 mg de Nintedanib

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

**Indicaciones:**

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

**Contraindicaciones:**

Nuevas contraindicaciones:

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

Ofev está contraindicado durante el embarazo.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas advertencias y precauciones:

Riesgo de hipertensión, alteración del intervalo QT y reacciones de hipersensibilidad

Trastornos gastrointestinales

#### Diarrea

En los estudios impulsivos, la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4% versus el 18,4% de los pacientes tratados con ofev y placebo, respectivamente. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a una reducción de la dosis en el 10,7% de los pacientes y a la interrupción de nintedanib en el 4,4% de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. Ej., loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con ofev podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev.

#### Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la interrupción de nintedanib en el 2,0% de los pacientes. Los vómitos condujeron a la interrupción de este fármaco en el 0,8% de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas graves que persistan, deberá interrumpirse el tratamiento con ofev.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

#### Función hepática

La seguridad y la eficacia de ofev no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (child pugh b) o grave (child pugh c). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con ofev en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (child pugh a) deben tratarse con una dosis reducida de ofev.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de daño hepático causado por el medicamento, incluso daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con ofev, a intervalos

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. Ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (alt, ast, alpk, gamma glutamiltransferasa (ggt)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (ast o alt) > 3 veces el límite normal superior (uln), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con ofev y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con ofev podrá incrementarse nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de la función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. Ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con ofev. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas.

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

#### Hemorragia

La inhibición del vegfr podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios impulsivos con ofev, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en el grupo tratado con ofev (10,3%) que en el grupo tratado con placebo (7,8%). La epistaxis no seria fue el evento hemorrágico más frecuente. Los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4%; ofev: 1,3%). Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios impulsivos. Por lo tanto, el tratamiento con ofev en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales.

#### Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios impulsivos. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7% de los pacientes en el grupo tratado con placebo y en el 2,5% de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con nintedanib y el grupo tratado con placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo que recibió tratamiento con nintedanib (1,6%) en comparación con el grupo que recibió placebo (0,5%).



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

#### Tromboembolia venosa

En los estudios in pulsus, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

#### Perforaciones gastrointestinales

En los estudios in pulsus, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales (algunos mortales) en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o aine. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de ofev. El tratamiento con ofev debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

#### Complicaciones de la cicatrización de las heridas

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

#### Uso en poblaciones específicas

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (mrhd), de 150 mg dos veces al día.

##### Anticoncepción

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

##### Embarazo

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

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con ofev.

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

#### Lactancia

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

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

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

#### Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

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

debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con ofev.

**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. 2020035251 y No. 2020036531 respectivamente para las concentraciones Ofev 150mg y 100mg, en el sentido de revocar en su totalidad dichas resoluciones y, en consecuencia, se sirva ordenar a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora de INVIMA, que emita concepto favorable sobre la modificación de indicaciones, dosificación, Inserto versión No. 2019FEB15\_V14, Información para prescribir versión V\_14 del 15 de febrero de 2019, precauciones y advertencias, reacciones adversas e interacciones de Ofev® 150 mg y Ofev® 100 mg. Lo anterior, teniendo en cuenta las consideraciones expuestas en la documentación remitida.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto emitido en el Acta No. 11 de 2020, numeral 3.4.1.7, por cuanto el interesado no presenta argumentos que desvirtúen el concepto en el sentido que, si bien nintedanib disminuye la progresión del deterioro de la capacidad funcional pulmonar, la diferencia respecto a placebo es pequeña luego de transcurrido el intervalo de evaluación, sin que repercuta de forma significativa en evidencias sobre calidad de vida y sobrevida de los pacientes. Sin embargo, es clara la diferencia en eventos adversos debidos al fármaco de referencia, lo que no permite establecer un balance beneficio-riesgo favorable para nintedanib en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica.

#### 3.4.1.9. ZINFORO 600 MG

Expediente : 20039626  
Radicado : 20201147495  
Fecha : 24/08/2020  
Interesado : Pfizer S.A

Composición: Cada vial contiene ceftarolina fosamilo monoacetato monohidrato 668,4 mg equivalente a ceftarolina fosamilo 600 mg

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma Farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

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

- infecciones complicadas de la piel y del tejido blando
- neumonía adquirida en la comunidad de moderada a severa para mayores de 18 años.

Zinforo® está indicado en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 meses.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a los antibacterianos cefalosporínicos.

Hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. Reacción anafiláctica) a algún otro tipo de antibacterianos betalactámicos (p.ej. Penicilinas o carbapenemos).

Advertencias y precauciones

Reacciones de hipersensibilidad.

Como con todos los antibacterianos betalactámicos, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves que ocasionalmente son mortales.

Reacciones adversas cutáneas severas (RACS), como síndrome de stevens-johnson (ssj), necrólisis epidérmica tóxica (net), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress por sus siglas en inglés), y pustulosis exantematosa aguda generalizada (peag) han sido reportadas en pacientes que usan antibióticos betalactámicos.

Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibacterianos betalactámicos también podrían mostrar hipersensibilidad a la ceftarolina fosamilo. Antes de iniciar el tratamiento con zinforo® debe interrogarse claramente al paciente para determinar si ha sufrido previamente reacciones de hipersensibilidad a antibacterianos betalactámicos. Si un paciente ha presentado previamente una reacción de hipersensibilidad inmediata y grave (p.ej. Reacción anafiláctica) a cualquier tipo de antibacterianos betalactámicos, no se le debe administrar ceftarolina fosamilo.

Si se produce una reacción alérgica grave o racs, suspender el medicamento y tomar las medidas pertinentes.

Diarrea asociada a clostridium difficile.

Con casi todos los antibacterianos (incluido zinforo®) se han notificado casos de colitis y colitis pseudomembranosa, cuya intensidad puede ser desde leve hasta potencialmente mortal. En consecuencia, es importante tener en cuenta este diagnóstico si los pacientes presentan diarrea durante o después de la administración de la ceftarolina. En estos casos puede ser conveniente suspender el tratamiento con zinforo®, tomar medidas de apoyo y administrar un tratamiento específico contra clostridium difficile.

Seroconversión en la prueba de antiglobulina directa (prueba de coombs).

Durante el tratamiento con cefalosporinas puede resultar positiva la prueba de antiglobulina directa (dagt, por sus siglas en inglés). La incidencia de seroconversión en los pacientes

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratados con la ceftarolina fosamilo fue del 11.2% en los cinco estudios combinados de fase 3 con administración cada 12 horas (600 mg administrados durante 60 minutos cada 12 horas) y 32.3% en un estudio de pacientes que estaban recibiendo ceftarolina fosamilo cada 8 horas (600 mg administrados durante 120 minutos cada 8 horas).

Embarazo y lactancia.

Embarazo.

No se dispone de datos clínicos sobre los efectos de la ceftarolina durante el embarazo. Los estudios en animales con la ceftarolina fosamilo no revelaron efectos nocivos en la fecundidad, la gestación, el parto o el desarrollo posnatal. Zinforo® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario y únicamente si el beneficio potencial justifica el posible riesgo.

Lactancia.

Se desconoce si la ceftarolina se excreta en la leche materna, pero puesto que, si lo hacen numerosos medicamentos betalactámicos, las mujeres que amamantan solo deben recibir zinforo® si el tratamiento está claramente indicado. Se recomienda suspender la lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto basado en CDS 15+16+19+20 de 03mar2020 v1.0 allegado mediante radicado No. 20201147495
- Información para Prescribir basado en CDS 15+16+19+20 de 03mar2020 v1.0 allegado mediante radicado No. 20201147495

Nuevas indicaciones:

Zinforo® está indicado en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB).
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación en adultos y pacientes pediátricos.

La dosis recomendada de Zinforo® es de 600 mg administrados cada 12 horas mediante infusión intravenosa durante 5 a 60 minutos (dosis estándar) con reducciones apropiadas para pacientes pediátricos (ver Tabla 1). La duración del tratamiento debe guiarse por el tipo de infección a tratar, su gravedad, y la respuesta clínica del paciente.

Para el tratamiento de la ICPTB confirmada o sospechada causada por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) con una concentración inhibitoria mínima (CIM) <2 mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrada cada 12 horas mediante infusión intravenosa durante 5 a 60 minutos (dosis estándar), con reducciones apropiadas para pacientes pediátricos (ver tabla 1).



Para el tratamiento de pacientes con ICPTB confirmada o sospechada causada por *S. aureus* con una CIM = 2 mg/L a 4 mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrada cada 8 horas por infusión intravenosa durante 120 minutos (dosis alta) con reducciones apropiadas para pacientes pediátricos (ver tabla 1).

Tabla 1 Dosificación en pacientes Depuración de creatinina (CrCL) > 50 mL/min.

Indicaciones / Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Posología	Tiempo de infusión (minutos) <sup>a</sup> / Frecuencia
Dosis estándar ICPTB <sup>b</sup> / 5 – 14  NAC <sup>c</sup> / 5 – 7	Adultos y adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal ≥33 kg.	600 mg	5 – 60/cada 12 horas
	Adolescentes de 12 años a <18 años de peso corporal <33 kg y niños ≥2 años a <12 años	12 mg/kg hasta un máximo de 400 mg	5 – 60/cada 8 horas
	≥2 meses a <2 años	8 mg/kg	5 – 60/cada 8 horas
	Nacimiento a <2 meses <sup>d</sup>	6 mg/kg	60 / cada 8 horas
Dosis alta ICPTB <sup>b</sup> confirmado o sospechoso de ser causado por <i>S. aureus</i> con un CIM = 2 mg/L o 4 mg/L a ceftarolina / 5 - 14	Adultos	600 mg	120 / cada 8 horas
	Adolescentes y niños con edades desde ≥ 2 años a < 18 años	12 mg/kg a un máximo de 600 mg	120 / cada 8 horas
	≥ 2 meses a < 2 años	10 mg/kg	120 / cada 8 horas

a El tiempo de infusión de 5 minutos está basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

b Indicación de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ICPTB).

c Indicación de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

d Las recomendaciones de dosis altas y neonatales se basan en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos (ver secciones 4.4 y 5.1).

\* Calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y la fórmula de Schwartz (en mL / min / 1.73 m<sup>2</sup>) para pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales.

Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis debe ajustarse cuando el aclaramiento de creatinina (CrCL) es ≤50 ml/min como se muestra en la Tabla 2. Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en modelos de PK.

Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD por sus siglas en inglés) solo se pueden dosificar como en la Tabla 2.

Para la ESRD, no hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal <33 kg y en niños de 2 a 12 años. No



hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en pacientes pediátricos <2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

Tabla 2 Dosificación en pacientes con insuficiencia renal (CrCL ≤50 mL / min)

Indicaciones / Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Depuración de creatinina (mL/min) <sup>a</sup>	Posología	Tiempo de infusión (minutos) <sup>b</sup> / Frecuencia
Dosis estandar ICPTB <sup>c</sup> / 5 – 14	Adultos y adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal ≥ 33 kg.	>30 a ≤50	400 mg	5 – 60/cada 12 horas
		≥15 a ≤30	300 mg	
		ESRD, incluyendo hemodialisis <sup>f</sup>	200 mg	
NAC <sup>d</sup> / 5 – 7	Adolescentes de 12 años a <18 años de peso corporal <33 kg y niños ≥ 2 años a <12 años	>30 a ≤50	8 mg/kg hasta un máximo de 300 mg	5 – 60/cada 8 horas
		≥15 a ≤30	6 mg/kg hasta un máximo de 200 mg	
Dosis alta  ICPTB <sup>e</sup> confirmado o sospechoso de ser causado por <i>S. aureus</i> con un CIM	Adultos	>30 a ≤50	400 mg	120/ cada 8 horas
		≥15 a ≤30	300 mg	
		ESRD, incluyendo hemodialisis <sup>f</sup>	200 mg	

Indicaciones / Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Depuración de creatinina (mL/min) <sup>a</sup>	Posología	Tiempo de infusión (minutos) <sup>b</sup> / Frecuencia
= 2 mg/L o 4 mg/L a ceftarolina <sup>e</sup> / 5 - 14	Adolescentes y niños con edades desde ≥2 años a <18 años	>30 a ≤50	10 mg/kg a un máximo de 400 mg	120 / cada 8 horas
		≥15 a ≤30	8 mg/kg a un máximo de 300 mg	

a Calculado utilizando la fórmula Cockcroft-Gault para adultos y la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (en mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). La dosis se basa en CrCL. CrCL debe ser monitoreado de cerca y la dosis ajustada de acuerdo con la función renal cambiante.

b El tiempo de infusión de 5 minutos está basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

c Indicación de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ICPTB).

d Indicación de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

e Basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver secciones 4.4 y 5.1.

f Ceftarolina es hemodializable; por lo tanto, Zinforo debe administrarse después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia hepática.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada con una depuración de creatinina >50 mL/min.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Inserto basado en CDS 15+16+19+20 de 03mar2020 v1.0 allegado mediante radicado No. 20201147495**
- **Información para Prescribir basado en CDS 15+16+19+20 de 03mar2020 v1.0 allegado mediante radicado No. 20201147495**

**Nuevas indicaciones:**

Zinforo® está indicado en neonatos, lactantes, niños, adolescentes y adultos para el tratamiento de las siguientes infecciones:

- Infecciones complicadas de la piel y del tejido blando (ICPTB).
- Neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Dosificación en adultos y pacientes pediátricos.**

La dosis recomendada de Zinforo® es de 600 mg administrados cada 12 horas mediante infusión intravenosa durante 5 a 60 minutos (dosis estándar) con reducciones apropiadas para pacientes pediátricos (ver Tabla 1). La duración del tratamiento debe guiarse por el tipo de infección a tratar, su gravedad, y la respuesta clínica del paciente.

Para el tratamiento de la ICPTB confirmada o sospechada causada por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) con una concentración inhibitoria mínima (CIM) <2 mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrada cada 12 horas mediante infusión intravenosa durante 5 a 60 minutos (dosis estándar), con reducciones apropiadas para pacientes pediátricos (ver tabla 1).

Para el tratamiento de pacientes con ICPTB confirmada o sospechada causada por *S. aureus* con una CIM = 2 mg/L a 4 mg/L de ceftarolina, la dosis de Zinforo® es de 600 mg administrada cada 8 horas por infusión intravenosa durante 120 minutos (dosis alta) con reducciones apropiadas para pacientes pediátricos (ver tabla 1).

**Tabla 1 Dosificación en pacientes Depuración de creatinina (CrCL) > 50 mL/min.**



Indicaciones / Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Posología	Tiempo de infusión (minutos) <sup>a</sup> / Frecuencia
Dosis estándar ICPTB <sup>b</sup> / 5 – 14 NAC <sup>c</sup> / 5 – 7	Adultos y adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal $\geq 33$ kg.	600 mg	5 – 60/cada 12 horas
	Adolescentes de 12 años a <18 años de peso corporal <33 kg y niños $\geq 2$ años a <12 años	12 mg/kg hasta un máximo de 400 mg	5 – 60/cada 8 horas
	$\geq 2$ meses a <2 años	8 mg/kg	5 – 60/cada 8 horas
	Nacimiento a <2 meses <sup>d</sup>	6 mg/kg	60 / cada 8 horas
Dosis alta ICPTB <sup>b</sup> confirmado o sospechoso de ser causado por <i>S. aureus</i> con un CIM = 2 mg/L o 4 mg/L a ceftarolina / 5 - 14	Adultos	600 mg	120 / cada 8 horas
	Adolescentes y niños con edades desde $\geq 2$ años a < 18 años	12 mg/kg a un máximo de 600 mg	120 / cada 8 horas
	$\geq 2$ meses a < 2 años	10 mg/kg	120 / cada 8 horas

a El tiempo de infusión de 5 minutos está basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

b Indicación de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ICPTB).

c Indicación de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

d Las recomendaciones de dosis altas y neonatales se basan en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos (ver secciones 4.4 y 5.1).

\* Calculado usando la fórmula de Cockcroft-Gault para adultos y la fórmula de Schwartz (en mL / min / 1.73 m<sup>2</sup>) para pacientes pediátricos.

### Poblaciones especiales.

#### Pacientes con insuficiencia renal.

La dosis debe ajustarse cuando el aclaramiento de creatinina (CrCL) es  $\leq 50$  ml/min como se muestra en la Tabla 2. Las recomendaciones de dosis para niños y adolescentes se basan en modelos de PK.

Los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD por sus siglas en inglés) solo se pueden dosificar como en la Tabla 2.

Para la ESRD, no hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal <33 kg y en niños de 2 a 12 años. No hay información suficiente para recomendar ajustes de dosis en pacientes pediátricos <2 años con insuficiencia renal moderada o grave o ESRD.

Tabla 2 Dosificación en pacientes con insuficiencia renal (CrCL  $\leq 50$  mL / min)



Indicaciones / Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Depuración de creatinina (mL/min) <sup>a</sup>	Posología	Tiempo de infusión (minutos) <sup>b</sup> / Frecuencia
Dosis estandar ICPTB <sup>c</sup> / 5 – 14	Adultos y adolescentes de 12 a <18 años con peso corporal ≥ 33 kg.	>30 a ≤50	400 mg	5 – 60/cada 12 horas
		≥15 a ≤30	300 mg	
		ESRD, incluyendo hemodialisis <sup>f</sup>	200 mg	
NAC <sup>d</sup> / 5 – 7	Adolescentes de 12 años a <18 años de peso corporal <33 kg y niños ≥ 2 años a <12 años	>30 a ≤50	8 mg/kg hasta un máximo de 300 mg	5 – 60/cada 8 horas
		≥15 a ≤30	6 mg/kg hasta un máximo de 200 mg	
Dosis alta  ICPTB <sup>c</sup> confirmado o sospechoso de ser causado por <i>S. aureus</i> con un CIM	Adultos	>30 a ≤50	400 mg	120/ cada 8 horas
		≥15 a ≤30	300 mg	
		ESRD, incluyendo hemodialisis <sup>f</sup>	200 mg	

Indicaciones / Duración recomendada del tratamiento (días)	Grupo etario	Depuración de creatinina (mL/min) <sup>a</sup>	Posología	Tiempo de infusión (minutos) <sup>b</sup> / Frecuencia
= 2 mg/L o 4 mg/L a ceftarolina <sup>e</sup> / 5 - 14	Adolescentes y niños con edades desde ≥2 años a <18 años	>30 a ≤50	10 mg/kg a un máximo de 400 mg	120 / cada 8 horas
		≥15 a ≤30	8 mg/kg a un máximo de 300 mg	

a Calculado utilizando la fórmula Cockcroft-Gault para adultos y la fórmula de Schwartz para pacientes pediátricos (en mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). La dosis se basa en CrCL. CrCL debe ser monitoreado de cerca y la dosis ajustada de acuerdo con la función renal cambiante.

b El tiempo de infusión de 5 minutos está basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos.

c Indicación de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos (ICPTB).

d Indicación de neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

e Basado en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos. Ver secciones 4.4 y 5.1.

f Ceftarolina es hemodializable; por lo tanto, Zinforo debe administrarse después de la hemodiálisis en los días de hemodiálisis.

### Pacientes con insuficiencia hepática.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

### Pacientes de edad avanzada.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
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 de edad avanzada con una depuración de creatinina >50 mL/min.**

### **3.4.2. Medicamentos biológicos**

#### **3.4.2.1. TECENTRIQ**

Expediente : 20145962  
Radicado : 20201010118 / 20201221866  
Fecha : 25/11/2020  
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo  $\geq 1$  mes.

El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\leq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

#### Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de  $\geq 4$  deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo



de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo). Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado  $\geq 3$  (glucemia en ayunas  $>250-500$  mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

#### Meningoencefalitis inmunomediada.

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes.

#### Neuropatías inmunomediadas:

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

#### Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado  $\geq 3$  ( $>2$  veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

#### Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

#### Toxicidad embriofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal. Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy



eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

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

- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020014053 emitido mediante Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones:

1. TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

2. TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti- EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

3. TECENTRIQ®, en combinación con carboplatino y etopósido está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar microcítico extendido (CPMext)

Nueva dosificación / grupo etario:

TECENTRIQ® se administrará en infusión intravenosa (I.V.) bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

La sustitución por cualquiera otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión I.V. cada 3 semanas. La dosis inicial de TECENTRIQ® debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con TECENTRIQ® hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable



La dosis recomendada de atezolizumab es de 1200 mg administrados en infusión I.V. c/3sem para el tratamiento de primera línea del CPMext en combinación con carboplatino y etopósido. La elección de la dosis recomendada se fundamenta en los datos de los estudios preclínicos y los datos clínicos del estudio PCD4989g. Dicha dosis mostró unos perfiles de riesgo-beneficio favorables cuando se administró como monoterapia en las indicaciones de CPNM y CUT metastásico. En el estudio IMpower133, el mismo esquema posológico del atezolizumab administrado en combinación con carboplatino y etopósido también mostró un perfil de riesgo-beneficio favorable.

**CONCEPTO:** Revisada la información allegada en respuesta al concepto emitido en Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3 y dado que se trata de una terapia de adición, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que las objeciones planteadas en dicha Acta no fueron desvirtuadas con la información actualizada del estudio IMPOWER133, observando que existen solo pequeñas diferencias en sobrevida global menor a 2 meses y sobrevida libre de progresión menor a 1 mes del producto de la referencia vs. la quimioterapia estándar, que a criterio de la Sala no aportan un suficiente beneficio clínicamente relevante, por lo que recomienda la negación de la indicación y posología propuestas.

### 3.4.2.2 : VIAXIGRIP TETRA

Expediente : 20147296  
Radicado : 20201118165 / 20201225439  
Fecha : 30/11/2020  
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición: Cada jeringa prellenada de 0,5mL contiene:

CEPA A/MICHIGAN/45/2015 (H1N1) PDM09 CEPA ANÁLOGA A/MICHIGAN/45/2015, NYMC X-275 15 mcg,  
CEPA A/HONG KONG/4801/2014 (H3N2) - CEPA ANALOGA (A/HONG KONG/4801/2014, NYMC X-263B) 15 mcg,  
CEPA B/BRISBANE/60/2008 (LINAJE VICTORIA) 15 mcg,  
CEPA B/PHUKET/3073/2013 (LINAJE YAMAGATA) 15, mcg.

Forma farmacéutica: suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

La vacuna antigripal tetravalente está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad, para prevenir la gripe causada por los dos subtipos A y los dos tipos B del virus de la gripe que contiene la vacuna.

VaxigripTetra debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a cualquier compuesto que pudiera estar presente como traza, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.

Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril moderada o grave o de enfermedad aguda



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012153 emitido mediante Acta No. 14 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.2.1 con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto RCP versión VV-LBL-0006956 v3.0 del 2019/Inserto CANAC Versión 08-2019. allegado mediante radicado No. 20201225439
- Información para Prescribir RCP versión VV-LBL-0006956 v3.0 del 2019/Inserto CANAC Versión 08-2019. allegado mediante radicado No. 20201225439

Nuevas indicaciones:

Inserto:

1. QUÉ ES VAXIGRIPTETRA, suspensión inyectable en jeringa precargada Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Grupo farmacoterapéutico: vacuna contra la gripe - código ATC: J078802.

VaxigripTetra es una vacuna. Esta vacuna que se le administra a usted o a su hijo a partir de 6 meses de edad ayuda a protegerle a usted o a proteger a su hijo contra la gripe.

Cuando una persona recibe VaxigripTetra, el sistema inmunitario (el sistema de las defensas naturales del organismo) desarrolla su propia protección (anticuerpos) contra la enfermedad. Cuando se administra durante el embarazo, la vacuna ayuda a proteger a la mujer embarazada pero también ayuda a proteger a su hijo(s), desde el nacimiento hasta 6 meses de edad aproximadamente, gracias a la transmisión de la protección de la madre al hijo durante el embarazo (ver igualmente las secciones 2 y 3).

Ninguno de los componentes de la vacuna puede provocar la gripe.  
VaxigripTetra debe usarse según las recomendaciones oficiales.

La gripe es una enfermedad que puede propagarse rápidamente y que está causada por diferentes cepas que pueden cambiar cada año. Debido al posible cambio de las cepas que circulan cada año y de la duración de la protección prevista de la vacuna, se recomienda vacunarse cada año. El riesgo más alto de contraer la gripe es durante los meses más fríos. Si usted o su hijo no han sido vacunados en otoño, todavía es posible hacerlo hasta la primavera, ya que usted o su hijo corren el riesgo de contraer la gripe hasta esta estación. Su médico podrá aconsejarle sobre cuál es el mejor momento para que se vacune.

VaxigripTetra está destinado a proteger a usted o a su hijo contra las cuatro cepas del virus contenidas en la vacuna, después de unas 2 o 3 semanas de la inyección.

Además, si usted o su hijo están expuestos justo antes o después de la vacunación, usted o su hijo pueden todavía desarrollar la enfermedad, ya que el periodo de incubación de la gripe es de varios días.

La vacuna no protegerá a usted o a su hijo contra los resfriados a pesar de que algunos síntomas se parezcan a los de la gripe.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



RCP/IPP:

Indicaciones terapéuticas

Vaxigrip Tetra está indicado para prevenir la gripe causada por los dos subtipos virales de la gripe A y los dos tipos virales de la gripe B contenidos en la vacuna para:

- la inmunización activa de adultos, incluyendo las mujeres embarazadas y los niños a partir de 6 meses de edad.
- la protección pasiva de bebés de menos de 6 meses de edad y nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo (ver secciones 4.4, 4.6 y 5.1).

Vaxigrip Tetra debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

Nueva Dosificación/Grupo Etario:

Inserto:

Niños

No se recomienda el uso de Vaxigrip Tetra en niños menores de 6 meses de edad.

CÓMO USAR VAXIGRIP TETRA, suspensión inyectable en jeringa precargada

Posología

Los adultos reciben una dosis de 0,5 ml. Uso en los niños

Los niños de 6 meses a 17 años de edad reciben una dosis de 0,5 ml.

Si su hijo tiene menos de 9 años y no ha sido vacunado previamente contra la gripe, debe administrársele una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Si está embarazada, la dosis de 0,5 ml que se le administre durante el embarazo puede proteger a su hijo desde el nacimiento hasta casi los 6 meses de edad.

Pregunte a su médico o farmacéutico.

RCP/IPP:

Posología y forma de administración Posología

Según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, la revacunación anual con la vacuna antigripal se recomienda dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus gripal en circulación pueden cambiar de un año a otro.

Adultos: una dosis de 0,5 ml.

Población pediátrica

-Niños de 6 meses a 17 años de edad: una dosis de 0,5 ml.

-En los niños menores de 9 años de edad que no han sido vacunados anteriormente, deberá administrarse una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

-Bebés de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración de Vaxigrip Tetra (inmunización activa).

No se dispone de ningún dato.

Con respecto a la protección pasiva, una dosis de 0,5 ml administrada a una mujer embarazada puede proteger a los bebés desde el nacimiento hasta cerca de los 6 meses de edad: sin embargo, puede que no todos los bebés estén protegidos (ver sección 5.1).

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Forma de administración

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular o subcutánea.

La inyección intramuscular se realiza de preferencia en la región anterolateral del muslo (o en el músculo deltoides si la masa muscular es suficiente) en niños de 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños a partir de 36 meses y en adultos.

Precauciones que se deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento  
Para consultar las instrucciones de la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Nuevas precauciones y advertencias:

Inserto:

#### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, su farmacéutico o su enfermero antes de usar VaxigripTetra.

Antes de la vacunación, debe informar a su médico si usted o su hijo:

- sufren una respuesta inmune baja (inmunodeficiencia o toma de medicamentos que afecten al sistema inmunitario),
- sufren trastornos de la coagulación o tienen amoratamientos fácilmente.

Su médico decidirá si usted o su hijo deben recibir la vacuna.

Se pueden producir desmayos (principalmente en los adolescentes) después, o incluso antes, de cualquier inyección con aguja. Por eso, informe a su médico o enfermero si usted o su hijo se han desmayado durante una inyección previa.

Al igual que todas las vacunas, VaxigripTetra puede no proteger completamente a todas las personas vacunadas.

Es posible que no todos los niños de menos de 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo estén protegidos.

Si, por cualquier razón, se le debe hacer a usted o su hijo un análisis de sangre en los pocos días siguientes a la vacunación contra la gripe, informe a su médico. En efecto, se han observado resultados de análisis positivos falsos en algunos pacientes que habían sido vacunados recientemente.

RCP/IPP:

#### Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al igual que con todas las vacunas inyectables, es necesario disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna. Vaxigrip Tetra no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Al igual que con las demás vacunas administradas por vía intramuscular, esta vacuna debe administrarse con precaución en los sujetos que presentan trombocitopenia o un trastorno de coagulación ya que estos sujetos pueden sangrar después de una administración intramuscular.

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, incluso antes, de cualquier vacunación. Se deben poner en práctica

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medidas para prevenir cualquier lesión debida a un desmayo y ocuparse de las reacciones de síncope.

Vaxigrip Tetra tiene como objetivo brindar protección contra las cepas del virus de la gripe a partir de las cuales se preparó la vacuna.

Como con todas las vacunas, la vacunación con Vaxigrip Tetra puede no proteger a todas las personas vacunadas.

Con respecto a la protección pasiva, puede que no todos los bebés de menos de 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo estén protegidos (ver sección 5.1).

La respuesta de anticuerpos en los pacientes que presentan una inmunodepresión endógena o yatrógena puede ser insuficiente.

Interferencia con pruebas serológicas Ver sección 4.5

Nuevas reacciones adversas:

Inserto:

#### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones alérgicas

Consulte inmediatamente a un médico si usted o su hijo presentan:

- Reacciones alérgicas graves:

-Que puedan provocar una urgencia médica con tensión baja, respiración rápida y superficial, ritmo cardiaco rápido y pulso lento, piel fría y húmeda, vértigo que pueda causar desmayos (choque). Estos efectos adversos no se observaron con VaxigripTetra, pero rara vez se han informado con otras vacunas administradas para prevenir la gripe (pueden afectar hasta una de cada 1.000 personas).

-Hinchazón situada muy a menudo en la cabeza y el cuello, incluyendo la cara, labios, lengua, garganta o cualquier otra parte del cuerpo que pueda provocar dificultad para tragar o respirar (angioedema).

- Reacciones alérgicas tales como reacciones cutáneas que pueden extenderse en todo el cuerpo incluyendo picor, urticaria, erupción, enrojecimiento.

Estos efectos adversos son raros (pueden afectar hasta una de cada 1.000 personas), excepto el picor (prurito) que puede ser más frecuente (puede afectar hasta una de cada 100 personas).

Otros efectos adversos informados en adultos y personas mayores

Muy frecuente (que puede afectar a más de una de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia), malestar (1), dolor en el lugar de la inyección.

(1) Frecuente en las personas mayores

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuente (que puede afectar hasta una de cada 10 personas):

- Fiebre (2), escalofríos, reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento (eritema), hinchazón, endurecimiento (induración).
- (2) Poco frecuente en las personas mayores

Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas):

- Sensación de vértigo (3), diarreas, náuseas (4), fatiga, reacciones en el lugar de la inyección: amoratamientos (equimosis), picor (prurito) y calor
- (3) Raro en los adultos  
(4) Raro en las personas mayores

- Sofocos: vistos únicamente en las personas mayores
- Hinchazón de las glándulas del cuello, axilas o ingle (linfadenopatía): vista únicamente en los adultos.

Raro (que puede afectar hasta una de cada 1.000 personas):

- Anomalías en la percepción del tacto, del dolor, del calor y el frío (parestesia), somnolencia, aumento de la sudoración (hiperhidrosis), fatiga o debilidad inhabitual (astenia), síndrome pseudogripal.
- Dolores articulares (artralgia), incomodidad en el lugar de la inyección: vistos únicamente en los adultos.

Otros efectos adversos informados en niños de 3 a 17 años de edad

Muy frecuente (que puede afectar a más de una de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia), malestar, escalofríos (5), reacciones en el lugar de la inyección: dolor, hinchazón, enrojecimiento (eritema) (5), endurecimiento (induración) (5).
- (5) Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad

Frecuente (que puede afectar hasta una de cada 10 personas):

- Fiebre, amoratamiento (equimosis) en el lugar de la inyección.

Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas) en los niños de 3 a 8 años de edad:

- Reducción temporal en la cantidad de algunos elementos de la sangre llamados plaquetas; un número bajo de ellas puede provocar amoratamientos o sangrados excesivos (trombocitopenia transitoria): vista únicamente en un niño de 3 años de edad
- Gemidos, agitación
- Sensación de vértigo, diarreas, vómitos, dolor en la zona abdominal superior, dolores articulares (artralgia), fatiga, calor en el lugar de la inyección.

Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas) en los niños de 9 a 17 años de edad:

- Diarreas, picor (prurito) en el lugar de la inyección.

Otros efectos adversos informados en niños de 6 a 35 meses de edad

Muy frecuente (que puede afectar más de una de cada 10 personas):

- Vómitos (1), dolores musculares (mialgia) (2), irritabilidad (3), pérdida del apetito (3), sensación general de malestar (2), fiebre.
- (1) Poco frecuente en niños de 24 a 35 meses de edad  
(2) Raro en niños de menos de 24 meses de edad  
(3) Raro en niños de 24 a 35 meses de edad
- Reacciones en el lugar de la inyección: dolor/sensibilidad, enrojecimiento (eritema),



- Dolor de cabeza: visto únicamente en niños a partir de 24 meses de edad.
- Somnolencia, llanto inhabitual: vistos únicamente en niños de menos de 24 meses.

Frecuente (que puede afectar hasta una de cada 10 personas):

- Escalofríos: vistos únicamente en niños de 24 meses de edad y más
- Reacciones en el lugar de la inyección: endurecimiento (induración), hinchazón, amoratamiento (equimosis).

Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas):

- Diarreas, hipersensibilidad.

Raro (que puede afectar hasta una de cada 1000 personas):

- Síndrome pseudogripal, reacciones en el lugar de la inyección: erupción, prurito (picor).

En los niños de 6 meses a 8 años de edad que recibieron 2 dosis, los efectos adversos fueron los mismos después de la primera y después de la segunda dosis. En los niños de 6 a 35 meses de edad, pueden producirse menos efectos adversos después de la segunda dosis.

Cuando se ven, los efectos adversos aparecen en general en los 3 días después de la vacunación y desaparecen por sí mismos de 1 a 3 días después de haber empezado. Los efectos adversos observados fueron de intensidad leve.

Los efectos adversos fueron de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

Se informaron los efectos adversos siguientes después de la administración de Vaxigrip. Es posible que se presenten estos efectos adversos con VaxigripTetra:

- Dolor situado en la vía nerviosa (neuralgia), convulsiones, trastornos neurológicos que pueden provocar rigidez de nuca, confusión, adormecimiento, dolor y debilidad en los miembros, pérdida del equilibrio, pérdida de reflejos, parálisis de parte o de todo el cuerpo (encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain•Barré)
- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede provocar erupciones cutáneas y en casos muy raros a problemas renales transitorios.

#### Comunicación de efectos adversos

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### RCP/IPP:

#### Reacciones adversas

##### a. Resumen del perfil de tolerancia

La tolerancia de Vaxigrip Tetra se evaluó a lo largo de seis ensayos clínicos durante los cuales 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad, y 429 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de Vaxigrip Tetra, 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de Vaxigrip Tetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal y 1614 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis (0,5 ml) de Vaxigrip Tetra.



La mayoría de las reacciones surgieron en general en los 3 días siguientes a la vacunación y se resolvieron de forma espontánea de 1 a 3 días después de su aparición. Estas reacciones fueron de intensidad leve.

Para todas las poblaciones, incluida la totalidad del grupo de niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (entre 52,8 % y 56,5 % en los niños de 3 a 17 años de edad y adultos, 26,8% en niños de 6 a 35 meses de edad y 25,8 % en las personas mayores). En la subpoblación de niños de menos de 24 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue la irritabilidad (32,3%).

En la subpoblación de niños de 24 a 35 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue el malestar (26,8%).

Las otras reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron las siguientes:

- En los adultos: cefalea (27,8 %), mialgia (23 %) y malestar (19,2 %),
- En las personas mayores: cefalea (15,6 %) y mialgia (13,9 %),
- En los niños de 9 a 17 años de edad: mialgia (29,1%), cefalea (24,7 %), malestar (20,3%) e hinchazón en el lugar de la inyección (10,7%)
- En los niños de 3 a 8 años de edad: malestar (30,7%), mialgia (28,5 %), cefalea (25,7%), hinchazón en el lugar de la inyección (20,5 %), eritema en el lugar de la inyección (20,4%), induración en el lugar de la inyección (16,4 %), escalofríos (11,2 %).
- En todos los niños de 6 a 35 meses de edad: fiebre (20,4 %) y eritema en el lugar de la inyección (17,2 %),
- En los niños de menos de 24 meses de edad: pérdida del apetito (28,9 %), llanto anormal (27,1 %), vómito (16,1 %) y somnolencia (13,9 %),
- En los niños de 24 a 35 meses de edad: cefalea (11,9%) y mialgia (11,6 %).
- Las reacciones adversas fueron, de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

b. Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con Vaxigrip Tetra durante ensayos clínicos.

Los eventos adversos están clasificados en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuente ( $\geq 1/10$ );

Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

Muy rara ( $< 1/10.000$ ).

Adultos y personas mayores

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad y de 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad.



REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Linfadenopatía <sup>(1)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad <sup>(1)</sup> , reacciones alérgicas tales como eritema, urticaria <sup>(1)</sup> prurito <sup>(2)</sup> , prurito generalizado <sup>(1)</sup> , dermatitis alérgica <sup>(1)</sup> , angioedema <sup>(1)</sup>	Rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Muy frecuente
Sensación de vértigo <sup>(3)</sup>	Poco frecuente
Somnolencia, parestesia	Rara
<b>Trastornos vasculares</b>	
Sofocos <sup>(4)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Disnea <sup>(1)</sup>	Rara
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarreas, náuseas <sup>(5)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Hiperhidrosis	Rara
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia <sup>(1)</sup>	Rara
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Malestar <sup>(6)</sup>	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección	
Escalofríos, fiebre <sup>(2)</sup>	Frecuente
Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección	
Fatiga	Poco frecuente
Equimosis en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección	
Astenia, síndrome pseudogripal	Rara
Incomodidad en el lugar de la inyección <sup>(1)</sup>	

(1) En adultos  
(4) En personas mayores

(2) Poco frecuente en personas mayores  
(5) Rara en personas mayores

(3) Rara en adultos  
(6) Frecuente en personas mayores

### Población pediátrica

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de Vaxigrip Tetra y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos dosis de Vaxigrip Tetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Trombocitopenia <sup>(1)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Gemidos <sup>(2)</sup> , agitación <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Muy frecuente
Sensación de vértigo <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarreas, vómitos <sup>(2)</sup> , dolor en la zona abdominal superior <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Malestar, escalofríos <sup>(3)</sup> Dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección <sup>(3)</sup> , induración en el lugar de la inyección <sup>(3)</sup>	Muy frecuente
Fiebre Equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Fatiga <sup>(2)</sup> Calor en el lugar de la inyección <sup>(2)</sup> , prurito en el lugar de la inyección <sup>(4)</sup>	Poco frecuente

<sup>(1)</sup> Informada en un niño de 3 años de edad

<sup>(2)</sup> Informados en niños de 3 a 8 años de edad

<sup>(3)</sup> Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad

<sup>(4)</sup> Informados en niños de 9 a 17 años de edad

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en datos que provienen de 1614 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de VaxigripTetra.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Mialgia <sup>(3)</sup>	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Irritabilidad <sup>(4)</sup> , pérdida del apetito <sup>(4)</sup> , llanto anormal <sup>(5)</sup> , malestar <sup>(3)</sup> , fiebre, somnolencia <sup>(6)</sup> , dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuente
Escalofríos <sup>(1)</sup> Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, síndrome pseudogripal	Rara

<sup>(1)</sup> Informados en niños de 24 meses de edad y más

<sup>(2)</sup> Raros en niños de menos de 24 meses de edad

<sup>(3)</sup> Informados en niños de menos de 24 meses de edad

<sup>(4)</sup> Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más

<sup>(5)</sup> Raros en niños de 24 meses de edad y más

<sup>(6)</sup> Informados en niños de 24 meses de edad y más

En los niños de 6 meses a 8 años de edad, el perfil de tolerancia de VaxigripTetra fue el mismo después de la primera y la segunda inyección, con una tendencia a una incidencia menor de reacciones adversas después de la segunda inyección con respecto a la primera en niños de 6 a 35 meses de edad.

c. Posibles reacciones adversas

No existen datos de la tolerancia provenientes de la experiencia posterior a la comercialización de Vaxigrip Tetra.



No obstante, las reacciones adversas siguientes se han informado con Vaxigrip durante los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización, y es probable que se presenten en las personas que reciben VaxigripTetra.

- Trastornos del sistema inmunológico  
Reacción alérgica grave: choque  
Reacciones alérgicas: erupción, eritema generalizado
  - Trastornos del sistema nervioso  
Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomiелitis
  - Trastornos vasculares  
Vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con afección renal transitoria en algunos casos.
- d. Otras poblaciones especiales

El perfil de tolerancia de Vaxigrip Tetra observado en un número limitado de sujetos que presentan comorbilidad incluso en los estudios clínicos no difiere del observado en la población general. Además, los estudios realizados con Vaxigrip en pacientes que han tenido un trasplante de riñón y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de tolerancia de Vaxigrip en estas poblaciones.

Durante los estudios clínicos realizados con Vaxigrip en Sudáfrica y Mali en mujeres embarazadas (ver secciones 4.6 y 5.1), las frecuencias de reacciones locales y sistémicas solicitadas informadas en los 7 días posteriores a la administración de la vacuna, fueron comparables a las informadas para la población adulta durante los estudios clínicos realizados con Vaxigrip. Durante el estudio clínico realizado en Sudáfrica, las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo Vaxigrip que en el grupo placebo, tanto en las cohortes seronegativas para el VIH que en las cohortes seropositivas. No hubo otras diferencias significativas con respecto a las reacciones solicitadas entre los grupos Vaxigrip y placebo en las dos cohortes.

#### 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.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 14 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.4.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

#### Nuevas indicaciones:

#### Inserto:

**1. Qué es VAXIGRIP TETRA, suspensión inyectable en jeringa precargada y para qué se utiliza**

**Grupo farmacoterapéutico: vacuna contra la gripe - código ATC: J07BB02.**



**VaxigripTetra es una vacuna. Esta vacuna que se le administra a usted o a su hijo a partir de 6 meses de edad ayuda a protegerle a usted o a proteger a su hijo contra la gripe.**

**Cuando una persona recibe VaxigripTetra, el sistema inmunitario (el sistema de las defensas naturales del organismo) desarrolla su propia protección (anticuerpos) contra la enfermedad. Cuando se administra durante el embarazo, la vacuna ayuda a proteger a la mujer embarazada pero también ayuda a proteger a su hijo(s), desde el nacimiento hasta 6 meses de edad aproximadamente, gracias a la transmisión de la protección de la madre al hijo durante el embarazo.**

**Ninguno de los componentes de la vacuna puede provocar la gripe. VaxigripTetra debe usarse según las recomendaciones oficiales.**

**La gripe es una enfermedad que puede propagarse rápidamente y que está causada por diferentes cepas que pueden cambiar cada año. Debido al posible cambio de las cepas que circulan cada año y de la duración de la protección prevista de la vacuna, se recomienda vacunarse cada año. El riesgo más alto de contraer la gripe es durante los meses más fríos. Si usted o su hijo no han sido vacunados en otoño, todavía es posible hacerlo hasta la primavera, ya que usted o su hijo corren el riesgo de contraer la gripe hasta esta estación. Su médico podrá aconsejarle sobre cuál es el mejor momento para que se vacune.**

**VaxigripTetra está destinado a proteger a usted o a su hijo contra las cuatro cepas del virus contenidas en la vacuna, después de unas 2 o 3 semanas de la inyección.**

**Además, si usted o su hijo están expuestos justo antes o después de la vacunación, usted o su hijo pueden todavía desarrollar la enfermedad, ya que el periodo de incubación de la gripe es de varios días.**

**La vacuna no protegerá a usted o a su hijo contra los resfriados a pesar de que algunos síntomas se parezcan a los de la gripe.**

**RCP/IPP:**

**Indicaciones terapéuticas:**

**Vaxigrip Tetra está indicado para prevenir la gripe causada por los dos subtipos virales de la gripe A y los dos tipos virales de la gripe B contenidos en la vacuna para:**

- la inmunización activa de adultos, incluyendo las mujeres embarazadas y los niños a partir de 6 meses de edad.
- la protección pasiva de bebés de menos de 6 meses de edad y nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo.

**Vaxigrip Tetra debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.**

**Nueva Dosificación/Grupo Etario:**

**Inserto:**

**Niños:**

**No se recomienda el uso de VaxigripTetra en niños menores de 6 meses de edad.**

**Cómo usar VAXIGRIP TETRA, suspensión inyectable en jeringa precargada:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Posología:**

Los adultos reciben una dosis de 0,5 ml.

**Uso en los niños:**

Los niños de 6 meses a 17 años de edad reciben una dosis de 0,5 ml.

Si su hijo tiene menos de 9 años y no ha sido vacunado previamente contra la gripe, debe administrársele una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Si está embarazada, la dosis de 0,5 ml que se le administre durante el embarazo puede proteger a su hijo desde el nacimiento hasta casi los 6 meses de edad.

Pregunte a su médico o farmacéutico.

**RCP/IPP:**

**Posología y forma de administración:**

**Posología:**

Según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, la revacunación anual con la vacuna antigripal se recomienda dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus gripal en circulación pueden cambiar de un año a otro.

**Adultos:** una dosis de 0,5 ml.

**Población pediátrica:**

-Niños de 6 meses a 17 años de edad: una dosis de 0,5 ml.

-En los niños menores de 9 años de edad que no han sido vacunados anteriormente, deberá administrarse una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

-Bebés de menos de 6 meses de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la administración de Vaxigrip Tetra (inmunización activa).

No se dispone de ningún dato.

Con respecto a la protección pasiva, una dosis de 0,5 ml administrada a una mujer embarazada puede proteger a los bebés desde el nacimiento hasta cerca de los 6 meses de edad: sin embargo, puede que no todos los bebés estén protegidos.

**Forma de administración:**

La vacuna debe inyectarse por vía intramuscular o subcutánea.

La inyección intramuscular se realiza de preferencia en la región anterolateral del muslo (o en el músculo deltoides si la masa muscular es suficiente) en niños de 6 a 35 meses de edad, o en el músculo deltoides en niños a partir de 36 meses y en adultos.

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Inserto:**

**Advertencias y precauciones:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consulte a su médico, su farmacéutico o su enfermero antes de usar VaxigripTetra.

Antes de la vacunación, debe informar a su médico si usted o su hijo:

- sufren una respuesta inmune baja (inmunodeficiencia o toma de medicamentos que afecten al sistema inmunitario),
- sufren trastornos de la coagulación o tienen amoratamientos fácilmente.

Su médico decidirá si usted o su hijo deben recibir la vacuna.

Se pueden producir desmayos (principalmente en los adolescentes) después, o incluso antes, de cualquier inyección con aguja. Por eso, informe a su médico o enfermero si usted o su hijo se han desmayado durante una inyección previa.

Al igual que todas las vacunas, VaxigripTetra puede no proteger completamente a todas las personas vacunadas.

Es posible que no todos los niños de menos de 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo estén protegidos.

Si, por cualquier razón, se le debe hacer a usted o su hijo un análisis de sangre en los pocos días siguientes a la vacunación contra la gripe, informe a su médico. En efecto, se han observado resultados de análisis positivos falsos en algunos pacientes que habían sido vacunados recientemente.

**RCP/IPP:**

**Advertencias y precauciones especiales de empleo:**

Al igual que con todas las vacunas inyectables, es necesario disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en caso de una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna. Vaxigrip Tetra no debe administrarse en ningún caso por vía intravascular.

Al igual que con las demás vacunas administradas por vía intramuscular, esta vacuna debe administrarse con precaución en los sujetos que presentan trombocitopenia o un trastorno de coagulación ya que estos sujetos pueden sangrar después de una administración intramuscular.

Se puede producir síncope (desmayo) como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, incluso antes, de cualquier vacunación. Se deben poner en práctica medidas para prevenir cualquier lesión debida a un desmayo y ocuparse de las reacciones de síncope.

Vaxigrip Tetra tiene como objetivo brindar protección contra las cepas del virus de la gripe a partir de las cuales se preparó la vacuna.

Como con todas las vacunas, la vacunación con Vaxigrip Tetra puede no proteger a todas las personas vacunadas.

Con respecto a la protección pasiva, puede que no todos los bebés de menos de 6 meses de edad nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo estén protegidos.



La respuesta de anticuerpos en los pacientes que presentan una inmunodepresión endógena o yatrógena puede ser insuficiente.

**Interferencia con pruebas serológicas:**

Tras la vacunación antigripal, se han observado resultados falsamente positivos de las pruebas serológicas que utilizan el método ELISA para detectar los anticuerpos contra HIV1, hepatitis C, y sobre todo HTLV1. La técnica Western Blot descarta los resultados falsamente positivos de las pruebas ELISA. Los resultados falsamente positivos podrían deberse a la respuesta de IgM inducida por la vacuna.

**Nuevas reacciones adversas:**

**Inserto:**

**Posibles efectos adversos:**

Al igual que todos los medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

**Reacciones alérgicas**

Consulte inmediatamente a un médico si usted o su hijo presentan:

- **Reacciones alérgicas graves:**

-Que puedan provocar una urgencia médica con tensión baja, respiración rápida y superficial, ritmo cardiaco rápido y pulso lento, piel fría y húmeda, vértigo que pueda causar desmayos (choque). Estos efectos adversos no se observaron con VaxigripTetra, pero rara vez se han informado con otras vacunas administradas para prevenir la gripe (pueden afectar hasta una de cada 1.000 personas).

-Hinchazón situada muy a menudo en la cabeza y el cuello, incluyendo la cara, labios, lengua, garganta o cualquier otra parte del cuerpo que pueda provocar dificultad para tragar o respirar (angioedema).

- **Reacciones alérgicas tales como reacciones cutáneas que pueden extenderse en todo el cuerpo incluyendo picor, urticaria, erupción, enrojecimiento.**

Estos efectos adversos son raros (pueden afectar hasta una de cada 1.000 personas), excepto el picor (prurito) que puede ser más frecuente (puede afectar hasta una de cada 100 personas).

**Otros efectos adversos informados en adultos y personas mayores**

**Muy frecuente (que puede afectar a más de una de cada 10 personas):**

- **Dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia), malestar (1), dolor en el lugar de la inyección.**

**(1) Frecuente en las personas mayores**

**Frecuente (que puede afectar hasta una de cada 10 personas):**

- **Fiebre (2), escalofríos, reacciones en el lugar de la inyección: enrojecimiento (eritema), hinchazón, endurecimiento (induración).**

**(2) Poco frecuente en las personas mayores**

**Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas):**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Sensación de vértigo (3), diarreas, náuseas (4), fatiga, reacciones en el lugar de la inyección: amoratamientos (equimosis), picor (prurito) y calor

(3) Raro en los adultos

(4) Raro en las personas mayores

- Sofocos: vistos únicamente en las personas mayores

- Hinchazón de las glándulas del cuello, axilas o ingle (linfadenopatía): vista únicamente en los adultos.

Raro (que puede afectar hasta una de cada 1.000 personas):

- Anomalías en la percepción del tacto, del dolor, del calor y el frío (parestesia), somnolencia, aumento de la sudoración (hiperhidrosis), fatiga o debilidad inhabitual (astenia), síndrome pseudogripal.

- Dolores articulares (artralgia), incomodidad en el lugar de la inyección: vistos únicamente en los adultos.

Otros efectos adversos informados en niños de 3 a 17 años de edad:

Muy frecuente (que puede afectar a más de una de cada 10 personas):

- Dolor de cabeza, dolor muscular (mialgia), malestar, escalofríos (5), reacciones en el lugar de la inyección: dolor, hinchazón, enrojecimiento (eritema) (5), endurecimiento (induración) (5).

(5) Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad

Frecuente (que puede afectar hasta una de cada 10 personas):

- Fiebre, amoratamiento (equimosis) en el lugar de la inyección.

Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas) en los niños de 3 a 8 años de edad:

- Reducción temporal en la cantidad de algunos elementos de la sangre llamados plaquetas; un número bajo de ellas puede provocar amoratamientos o sangrados excesivos (trombocitopenia transitoria): vista únicamente en un niño de 3 años de edad

- Gemidos, agitación

- Sensación de vértigo, diarreas, vómitos, dolor en la zona abdominal superior, dolores articulares (artralgia), fatiga, calor en el lugar de la inyección.

Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas) en los niños de 9 a 17 años de edad:

- Diarreas, picor (prurito) en el lugar de la inyección.

Otros efectos adversos informados en niños de 6 a 35 meses de edad:

Muy frecuente (que puede afectar más de una de cada 10 personas):

- Vómitos (1), dolores musculares (mialgia) (2), irritabilidad (3), pérdida del apetito (3), sensación general de malestar (2), fiebre.

(1) Poco frecuente en niños de 24 a 35 meses de edad

(2) Raro en niños de menos de 24 meses de edad

(3) Raro en niños de 24 a 35 meses de edad

- Reacciones en el lugar de la inyección: dolor/sensibilidad, enrojecimiento (eritema),

- Dolor de cabeza: visto únicamente en niños a partir de 24 meses de edad.

- Somnolencia, llanto inhabitual: vistos únicamente en niños de menos de 24 meses.



**Frecuente (que puede afectar hasta una de cada 10 personas):**

- Escalofríos: vistos únicamente en niños de 24 meses de edad y más
- Reacciones en el lugar de la inyección: endurecimiento (induración), hinchazón, amoratamiento (equimosis).

**Poco frecuente (que puede afectar hasta una de cada 100 personas):**

- Diarreas, hipersensibilidad.

**Raro (que puede afectar hasta una de cada 1000 personas):**

- Síndrome pseudogripal, reacciones en el lugar de la inyección: erupción, prurito (picor).

En los niños de 6 meses a 8 años de edad que recibieron 2 dosis, los efectos adversos fueron los mismos después de la primera y después de la segunda dosis. En los niños de 6 a 35 meses de edad, pueden producirse menos efectos adversos después de la segunda dosis.

Cuando se ven, los efectos adversos aparecen en general en los 3 días después de la vacunación y desaparecen por sí mismos de 1 a 3 días después de haber empezado. Los efectos adversos observados fueron de intensidad leve.

Los efectos adversos fueron de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

Se informaron los efectos adversos siguientes después de la administración de Vaxigrip. Es posible que se presenten estos efectos adversos con VaxigripTetra:

- Dolor situado en la vía nerviosa (neuralgia), convulsiones, trastornos neurológicos que pueden provocar rigidez de nuca, confusión, adormecimiento, dolor y debilidad en los miembros, pérdida del equilibrio, pérdida de reflejos, parálisis de parte o de todo el cuerpo (encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain•Barré)

- Inflamación de los vasos sanguíneos (vasculitis) que puede provocar erupciones cutáneas y en casos muy raros a problemas renales transitorios.

**Comunicación de efectos adversos:**

Si usted o su hijo experimentan cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**RCP/IPP:**

**Reacciones adversas:**

**a. Resumen del perfil de tolerancia:**

La tolerancia de Vaxigrip Tetra se evaluó a lo largo de seis ensayos clínicos durante los cuales 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad, y 429 niños de 9 a 17 años de edad recibieron una dosis de Vaxigrip Tetra, 884 niños de 3 a 8 años de edad recibieron una o dos dosis de Vaxigrip Tetra

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en función de sus antecedentes de vacunación antigripal y 1614 niños de 6 a 35 meses de edad recibieron dos dosis (0,5 ml) de Vaxigrip Tetra.

La mayoría de las reacciones surgieron en general en los 3 días siguientes a la vacunación y se resolvieron de forma espontánea de 1 a 3 días después de su aparición. Estas reacciones fueron de intensidad leve.

Para todas las poblaciones, incluida la totalidad del grupo de niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (entre 52,8 % y 56,5 % en los niños de 3 a 17 años de edad y adultos, 26,8% en niños de 6 a 35 meses de edad y 25,8 % en las personas mayores). En la subpoblación de niños de menos de 24 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue la irritabilidad (32,3%).

En la subpoblación de niños de 24 a 35 meses de edad, la reacción adversa informada con mayor frecuencia fue el malestar (26,8%).

Las otras reacciones adversas informadas con mayor frecuencia después de la vacunación fueron las siguientes:

- En los adultos: cefalea (27,8 %), mialgia (23 %) y malestar (19,2 %),
- En las personas mayores: cefalea (15,6 %) y mialgia (13,9 %),
- En los niños de 9 a 17 años de edad: mialgia (29,1%), cefalea (24,7 %), malestar (20,3%) e hinchazón en el lugar de la inyección (10,7%)
- En los niños de 3 a 8 años de edad: malestar (30,7%), mialgia (28,5 %), cefalea (25,7%), hinchazón en el lugar de la inyección (20,5 %), eritema en el lugar de la inyección (20,4%), induración en el lugar de la inyección (16,4 %), escalofríos (11,2 %).
- En todos los niños de 6 a 35 meses de edad: fiebre (20,4 %) y eritema en el lugar de la inyección (17,2 %),
- En los niños de menos de 24 meses de edad: pérdida del apetito (28,9 %), llanto anormal (27,1 %), vómito (16,1 %) y somnolencia (13,9 %),
- En los niños de 24 a 35 meses de edad: cefalea (11,9%) y mialgia (11,6 %).
- Las reacciones adversas fueron, de manera general, menos frecuentes en las personas mayores que en los adultos y niños.

#### b. Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos a continuación resumen las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de la vacunación con Vaxigrip Tetra durante ensayos clínicos.

Los eventos adversos están clasificados en términos de frecuencia según la siguiente convención:

- Muy frecuente ( $\geq 1/10$ );
- Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );
- Poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );
- Rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );
- Muy rara ( $< 1/10.000$ ).

Adultos y personas mayores:

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 3.040 adultos de 18 a 60 años de edad y de 1.392 personas mayores de más de 60 años de edad.



REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Linfadenopatía <sup>(1)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad <sup>(1)</sup> , reacciones alérgicas tales como eritema, urticaria <sup>(1)</sup> , prurito <sup>(2)</sup> , prurito generalizado <sup>(1)</sup> , dermatitis alérgica <sup>(1)</sup> , angioedema <sup>(1)</sup>	Rara
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Muy frecuente
Sensación de vértigo <sup>(3)</sup>	Poco frecuente
Somnolencia, parestesia	Rara
<b>Trastornos vasculares</b>	
Sofocos <sup>(4)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Disnea <sup>(1)</sup>	Rara
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarreas, náuseas <sup>(5)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Hiperhidrosis	Rara
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia <sup>(1)</sup>	Rara
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Malestar <sup>(6)</sup>	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección	
Escalofríos, fiebre <sup>(2)</sup>	Frecuente
Eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección	
Fatiga	Poco frecuente
Equimosis en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, calor en el lugar de la inyección	
Astenia, síndrome pseudogripal	Rara
Incomodidad en el lugar de la inyección <sup>(1)</sup>	

(1) En adultos  
(4) En personas mayores

(2) Poco frecuente en personas mayores  
(5) Rara en personas mayores

(3) Rara en adultos  
(6) Frecuente en personas mayores

### Población pediátrica:

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en los datos provenientes de 429 niños de 9 a 17 años de edad que recibieron una dosis de Vaxigrip Tetra y de 884 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron una o dos dosis de Vaxigrip Tetra en función de sus antecedentes de vacunación antigripal.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Trombocitopenia <sup>(1)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Gemidos <sup>(2)</sup> , agitación <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Cefalea	Muy frecuente
Sensación de vértigo <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Diarreas, vómitos <sup>(2)</sup> , dolor en la zona abdominal superior <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia <sup>(2)</sup>	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Malestar, escalofríos <sup>(3)</sup>	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección <sup>(3)</sup> , induración en el lugar de la inyección <sup>(3)</sup>	
Fiebre Equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Fatiga <sup>(2)</sup> Calor en el lugar de la inyección <sup>(2)</sup> , prurito en el lugar de la inyección <sup>(4)</sup>	Poco frecuente

<sup>(1)</sup> Informada en un niño de 3 años de edad

<sup>(2)</sup> Informados en niños de 3 a 8 años de edad

<sup>(3)</sup> Frecuente en niños de 9 a 17 años de edad

<sup>(4)</sup> Informados en niños de 9 a 17 años de edad

El perfil de tolerancia que se presenta a continuación se basa en datos que provienen de 1614 niños de 6 a 35 meses de edad que recibieron dos dosis de VaxigripTetra.

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIA
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Mialgia <sup>(3)</sup>	Muy frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Irritabilidad <sup>(4)</sup> , pérdida del apetito <sup>(4)</sup> , llanto anormal <sup>(5)</sup> , malestar <sup>(3)</sup> , fiebre, somnolencia <sup>(5)</sup> , dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuente
Escalofríos <sup>(1)</sup> Induración en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, equimosis en el lugar de la inyección	Frecuente
Erupción en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, síndrome pseudogripal	Rara

<sup>(1)</sup> Informados en niños de 24 meses de edad y más

<sup>(2)</sup> Poco frecuentes en niños de 24 meses de edad y más

<sup>(3)</sup> Raros en niños de menos de 24 meses de edad

<sup>(4)</sup> Raros en niños de 24 meses de edad y más

<sup>(5)</sup> Informados en niños de menos de 24 meses de edad

En los niños de 6 meses a 8 años de edad, el perfil de tolerancia de VaxigripTetra fue el mismo después de la primera y la segunda inyección, con una tendencia a una incidencia menor de reacciones adversas después de la segunda inyección con respecto a la primera en niños de 6 a 35 meses de edad.

#### c. Posibles reacciones adversas:

No existen datos de la tolerancia provenientes de la experiencia posterior a la comercialización de Vaxigrip Tetra.

No obstante, las reacciones adversas siguientes se han informado con Vaxigrip durante los ensayos clínicos o durante la vigilancia posterior a la comercialización, y es probable que se presenten en las personas que reciben VaxigripTetra.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Trastornos del sistema inmunológico**  
Reacción alérgica grave: choque  
Reacciones alérgicas: erupción, eritema generalizado
- **Trastornos del sistema nervioso**  
Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuritis, neuralgia, convulsiones, encefalomiелitis
- **Trastornos vasculares**  
Vasculitis, tales como púrpura de Henoch-Schönlein, con afección renal transitoria en algunos casos.

**d. Otras poblaciones especiales:**

El perfil de tolerancia de Vaxigrip Tetra observado en un número limitado de sujetos que presentan comorbilidad incluso en los estudios clínicos no difiere del observado en la población general. Además, los estudios realizados con Vaxigrip en pacientes que han tenido un trasplante de riñón y pacientes asmáticos no mostraron ninguna diferencia importante en términos del perfil de tolerancia de Vaxigrip en estas poblaciones.

Durante los estudios clínicos realizados con Vaxigrip en Sudáfrica y Mali en mujeres embarazadas, las frecuencias de reacciones locales y sistémicas solicitadas informadas en los 7 días posteriores a la administración de la vacuna, fueron comparables a las informadas para la población adulta durante los estudios clínicos realizados con Vaxigrip. Durante el estudio clínico realizado en Sudáfrica, las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo Vaxigrip que en el grupo placebo, tanto en las cohortes seronegativas para el VIH que en las cohortes seropositivas. No hubo otras diferencias significativas con respecto a las reacciones solicitadas entre los grupos Vaxigrip y placebo en las dos cohortes.

**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.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar inserto RCP versión VV-LBL-0006956 v3.0 del 2019/Inserto CANAC Versión 08-2019 e información para Prescribir RCP versión VV-LBL-0006956 v3.0 del 2019/Inserto CANAC Versión 08-2019. allegados mediante radicado No. 20201225439.

Adicionalmente, la Sala se permite recordar que la composición recomendada por OMS para vacunas cuadrivalentes para influenza en el hemisferio sur es:

**Egg-based Vaccines**

- an A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus;
- a B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus; and
- a B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus.

**Cell- or recombinant-based Vaccines**

- an A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)-like virus;

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- a B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus; and
- a B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus.

**3.4.2.3. : HAEMOCTIN SDH 500**

Expediente : 208308  
Radicado : 20201225949  
Fecha : 01/12/2020  
Interesado : Amarey Novamedical S.A.

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de factor VIII de coagulación humano

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis y tratamiento de la hemofilia A

Contraindicaciones: (Del Registro)

intolerancia a la sangre y a sus derivados advertencias y precauciones:

Tenga precaución especial con el uso de haemoctin® SDH,

-luego del uso múltiple de concentrados de factor VIII.

En este caso es posible que su sistema inmune desarrolle anticuerpos (inhibidores) para el factor VIII. estos inhibidores pueden impactar el efecto de haemoctin® SDH.

Su doctor debe evaluar regularmente la formación de inhibidores utilizando un ensayo de tipo biológico (test bethesda). la aparición de estos inhibidores del factor viii se manifiesta a si misma por la falta de efecto terapéutico. la cantidad de inhibidores en el organismo se expresa en unidades bethesda (UB) por ML de plasma sanguíneo. el riesgo de desarrollar inhibidores depende de la administración de factor VIII, y es mayor durante los primeros días de administración. los inhibidores raramente se forman luego de más de 100 días de administración.

-Para mantener el riesgo de infección lo más bajo posible, cuando los medicamentos se elaboran a partir de plasma o sangre humanos, se toman ciertas medidas para prevenir el contagio de infecciones a los pacientes. estas medidas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de plasma para asegurar la exclusión de aquellos con riesgo de infecciones, y el análisis de signos de virus/infecciones en cada donación y lote de plasma. un lote de plasma se elabora a partir del plasma sanguíneo de varios donantes. los fabricantes de estos productos también incluyen pasos en el procesamiento del plasma para inactivar o remover virus. a pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de contagio de una infección. esto aplica para cualquier virus desconocido o nuevo u otros tipos de infecciones.

-Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus de la hepatitis A sin cubierta (VHA). la eliminación/inactivación de los virus puede ser de valor limitado contra otros virus sin cubierta tales como el parvovirus B19. la infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) o para individuos cuyo sistema inmune está deprimido o que tienen un incremento en la producción de glóbulos rojos (por ejemplo, anemia hemolítica).

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Se recomienda de manera especial que cada vez que usted reciba una dosis de haemoctin® SDH se registre el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un registro de los lotes utilizados.

-Su doctor le puede recomendar que considere la vacunación contra la hepatitis A y C si usted recibe de manera repetida factor viii derivado de plasma humano.

-Tromboembolismo

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento. dada la rara ocurrencia de hemofilia a en mujeres, no hay experiencia disponible con el uso de haemoctin® SDH durante el embarazo o la lactancia. No se han desarrollado estudios clínicos con animales durante embarazo y lactancia. si usted se encuentra embarazada o en periodo de lactancia por favor consulte con su médico si haemoctin® SDH puede ser de beneficio o si el beneficio es superior a los riesgos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión fecha 11/2019 allegado mediante radicado No. 20201225949
- Información para Prescribir versión fecha 11/2019 allegado mediante radicado No. 20201225949

Nuevas indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

Esta preparación no contiene el factor Von Willebrand en cantidades farmacológicamente efectivas y por lo tanto, no está indicada en la enfermedad de Von Willebrand.

Nuevas Containdicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Nuevas Precauciones y advertencias:

Si comienza el tratamiento con Haemoctin SDH, es posible que su sistema inmunitario desarrolle anticuerpos (inhibidores) del factor VIII.

Estos inhibidores pueden afectar el efecto de Haemoctin SDH.

Su médico debe revisarlo regularmente usando una prueba biológica (la prueba de Bethesda) para la formación de inhibidores.

La aparición de tales inhibidores del factor VIII se manifiesta como una falta de éxito terapéutico.



La cantidad de inhibidores en el cuerpo se expresa en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma sanguíneo.

El riesgo de desarrollar inhibidores depende de la administración de factor VIII, y es mayor durante los primeros 20 días de administración.

Los inhibidores rara vez se forman después de más de 100 días de administración.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que tienen un historial previo de desarrollo de inhibidores.

Si tiene factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia con Haemoctin SDH puede aumentar el riesgo cardiovascular. Si no está seguro, debe discutir esto con su médico.

Complicaciones relacionadas con el catéter: si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter

#### Seguridad contra virus

Cuando los medicamentos están hechos de sangre o plasma humano, se aplican ciertas medidas para evitar que las infecciones pasen a los pacientes.

Éstos incluyen:

- selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurarse de que aquellos en riesgo de portar infecciones estén excluidos,
- la prueba de cada donación y grupos de plasma para detectar signos de virus / infecciones,
- la inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir la infección.

Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o emergente u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para el virus de la hepatitis A sin envoltura.

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas cuyo sistema inmunitario está deprimido o que tienen algunos tipos de anemia (por ejemplo, enfermedad de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra la hepatitis A y B si recibe regularmente / repetidamente productos de Factor VIII derivados del plasma humano.



Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de Haemoctin SDH se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

Niños y adolescentes Las advertencias y precauciones de uso mencionadas para los adultos también deben considerarse para niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Haemoctin SDH

Informe a su médico si está usando, ha usado recientemente o podría usar cualquier otro medicamento.

No se han informado interacciones entre Haemoctin SDH y otros medicamentos.

Embarazo lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Debido a la rara aparición de hemofilia A en mujeres, no hay experiencia disponible sobre el uso del factor VIII durante el embarazo o durante la lactancia. No se han realizado experimentos con animales durante el embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas. Haemoctin SDH tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

La hemoctina SDH contiene sodio

Haemoctin SDH 500: un vial contiene hasta 32,2 mg (1,40 mmol) de sodio. Tenga esto en cuenta si está siguiendo una dieta de sodio controlada.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Inserto versión fecha 11/2019 allegado mediante radicado No. 20201225949**
- **Información para Prescribir versión fecha 11/2019 allegado mediante radicado No. 20201225949**

**Nuevas indicaciones:**

**Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).**

**Esta preparación no contiene el factor Von Willebrand en cantidades farmacológicamente efectivas y por lo tanto, no está indicada en la enfermedad de Von Willebrand.**

**Nuevas Containdicaciones:**

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

**Nuevas Precauciones y advertencias:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si comienza el tratamiento con Haemoctin SDH, es posible que su sistema inmunitario desarrolle anticuerpos (inhibidores) del factor VIII.

Estos inhibidores pueden afectar el efecto de Haemoctin SDH.

Su médico debe revisarlo regularmente usando una prueba biológica (la prueba de Bethesda) para la formación de inhibidores.

La aparición de tales inhibidores del factor VIII se manifiesta como una falta de éxito terapéutico.

La cantidad de inhibidores en el cuerpo se expresa en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma sanguíneo.

El riesgo de desarrollar inhibidores depende de la administración de factor VIII, y es mayor durante los primeros 20 días de administración.

Los inhibidores rara vez se forman después de más de 100 días de administración.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que tienen un historial previo de desarrollo de inhibidores.

Si tiene factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia con Haemoctin SDH puede aumentar el riesgo cardiovascular. Si no está seguro, debe discutir esto con su médico.

**Complicaciones relacionadas con el catéter:** si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter

**Seguridad contra virus:**

Cuando los medicamentos están hechos de sangre o plasma humano, se aplican ciertas medidas para evitar que las infecciones pasen a los pacientes.

Éstos incluyen:

- selección cuidadosa de donantes de sangre y plasma para asegurarse de que aquellos en riesgo de portar infecciones estén excluidos,
- la prueba de cada donación y grupos de plasma para detectar signos de virus / infecciones,
- la inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o el plasma que pueden inactivar o eliminar virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir la infección.

Esto también se aplica a cualquier virus desconocido o emergente u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para los virus con envoltura, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, y para el virus de la hepatitis A sin envoltura.



Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no envueltos como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas cuyo sistema inmunitario está deprimido o que tienen algunos tipos de anemia (por ejemplo, enfermedad de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico puede recomendarle que considere la vacunación contra la hepatitis A y B si recibe regularmente / repetidamente productos de Factor VIII derivados del plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de Haemoctin SDH se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un registro de los lotes utilizados.

**Niños y adolescentes** Las advertencias y precauciones de uso mencionadas para los adultos también deben considerarse para niños y adolescentes.

**Otros medicamentos y Haemoctin SDH:**

Informe a su médico si está usando, ha usado recientemente o podría usar cualquier otro medicamento.

No se han informado interacciones entre Haemoctin SDH y otros medicamentos.

**Embarazo lactancia y fertilidad:**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Debido a la rara aparición de hemofilia A en mujeres, no hay experiencia disponible sobre el uso del factor VIII durante el embarazo o durante la lactancia. No se han realizado experimentos con animales durante el embarazo y la lactancia.

**Conducción y uso de máquinas.** Haemoctin SDH tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

La hemoctina SDH contiene sodio.

**Haemoctin SDH 500:** un vial contiene hasta 32,2 mg (1,40 mmol) de sodio. Tenga esto en cuenta si está siguiendo una dieta de sodio controlada.

**3.4.2.4. : INTRATECT® X 50 ML**

Expediente : 19972381  
Radicado : 20201226189  
Fecha : 01/12/2020  
Interesado : Amarey Novamedical S.A.

**Composición:**

Cada vial por 50ml contiene proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas (contenido de inmunoglobulina a menor o igual a 900 mcg/ml, distribución de la subclase IGG: IGG1 aprox. 57%, IGG2 aprox. 37%, IGG3 aprox. 3%, IGG4 aprox. 3%) 2,50 g

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Terapia de sustitución en:

A) Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas - inmunodeficiencia común variable - inmunodeficiencia combinada grave - síndrome de Wiskott Aldrich.

B) Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes

C) Niños con sida congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación

A) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas

B) Síndrome de Guillain Barré

C) Enfermedad de Kawasaki trasplante alogénico de médula ósea coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal NMM. indicado en el tratamiento de poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).

Contraindicaciones: (Del Registro)

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana). pacientes con deficiencia de iga pueden desarrollar anticuerpos contra iga, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. se ha comprobado que los productos ivig administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación. el personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

la experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad.

precauciones y advertencias:

en raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. pacientes con anticuerpos para iga o deficiencias de iga como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con ivig está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. la tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección "dosis y método de administración" debe seguirse de manera cercana.

Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente o en caso de alta tasa de infusión o en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa. complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes: o no sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min), o se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. en particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto ivig alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración. en caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. el tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa. en caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock. en todos los pacientes, la administración de ivig requiere: o hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de ivig o monitoreo de salida de orina o monitoreo de niveles séricos de creatinina o evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

#### Hipersensibilidad

las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-IGA. IVIG no se indica en pacientes con deficiencia selectiva de iga donde la deficiencia de IGA es la única anomalía de preocupación. de forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolia: existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIG y eventos tromboembólicos tales como o infarto del miocardio, o accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), o embolia pulmonar y o trombosis venosa profunda lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIG en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como o edad avanzada, o hipertensión, o diabetes mellitus y o una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, o pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, o pacientes con períodos prolongados de inmovilización, o pacientes con hipovolemia severa, o pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea. en pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIG deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

#### Insuficiencia renal aguda

casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIG. en la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como o insuficiencia renal preexistente, o diabetes mellitus, o hipovolemia, o sobrepeso, o medicamentos nefrotóxicos concomitantes o o edad superior a 65 años. en caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de ivig. mientras que estos informes



de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIG con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. en los pacientes en riesgo, el uso de productos IVIG que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa. en pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos IVIG deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable. síndrome de meningitis aséptica (ams) se ha reportado que el síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con ivig. la suspensión del tratamiento con IVIG ha resultado en remisión de ams dentro de los pocos días siguientes sin secuelas. el síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIG. frecuentemente, los estudios de fluido cerebrospinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl. ams puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de ivig de alta dosis (2 g/kg).

#### Anemia hemolítica

Los productos ivig pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de coombs) y de forma rara hemólisis. puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con ivig debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC). los receptores de ivig deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

#### Interferencia con ensayos serológicos

después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (DAT, ensayo de coombs' directo). hipo Proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIG. en adición hiponatremia relacionada con productos ivig puede ocurrir. clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. a pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. intratect® se hace a partir de plasma humano; su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de creutzfeldt-jakob y, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de creutzfeldt-jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, intratect® porta un riesgo extremadamente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



remoto de transmisión de enfermedades virales. por lo tanto, el riesgo para transmisión de la enfermedad de creutzfeldt-jakob o su variante también se considera extremadamente remoto. ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de creutzfeldtjakob ha sido asociado con el uso de intratect®. esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (hiv), virus de la hepatitis b (HBV) y virus de la hepatitis c (HCV). las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis a y el parvovirus B19. existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis a o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus. se recomienda fuertemente que cada vez que se administre intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

la capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con intratect. los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión allegado mediante radicado No. 20201226189
- Información para Prescribir versión allegado mediante radicado No. 20201226189

#### Nuevas indicaciones:

#### Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con producción impedida de anticuerpos.
  - Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)\* o nivel sérico de IgG < 4 g/l
- \* PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno poli peptídico de neumococo.

#### Immuno modulación en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)
- Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

Precauciones de uso Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos.

Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente.

Hipersensibilidad Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmuno globulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

#### Tromboembolia

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

Insuficiencia renal aguda Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

#### Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>,



predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

#### Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC).

Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis (Ver la Sección 4.8).

#### Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIgs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

#### Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)].

TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

#### Interferencia con los ensayos de serología

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, ensayo de Coombs directo).

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.



Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

**Nuevas indicaciones:**

**Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:**

- **Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con déficit en la producción de anticuerpos.**
- **Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)\* o nivel sérico de IgG < 4 g/l**

\* **PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno poli peptídico de neumococo.**

**Immuno modulación en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:**

- **Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.**
- **Síndrome de Guillain Barré.**
- **Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)**
- **Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).**
- **Neuropatía motora multifocal (MMN)**

**Nuevas contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes.**



**Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Rastreabilidad:**

**Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.**

**Precauciones de uso:**

**Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:**

- **No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),**
- **Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos.**

**Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.**

**En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:**

- **Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg**
- **Monitoreo de salida de orina**
- **Monitoreo de niveles séricos de creatinina**
- **Evitar el uso concomitante de diuréticos de ASA**

**En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.**

**Reacción a la infusión:**

**Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.**

**Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente:**

- **En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.**
- **En pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente.**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### **Hipersensibilidad:**

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmuno globulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

#### **Tromboembolia:**

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

#### **Insuficiencia renal aguda:**

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

#### **Síndrome de meningitis aséptica (AMS):**

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.



El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

#### **Anemia hemolítica:**

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC).

Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

#### **Neutropenia / Leucopenia:**

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIgs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

#### **Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI):**

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)].

TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

#### **Interferencia con los ensayos de serología:**

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.



La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo, el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, ensayo de Coombs directo).

**Agentes transmisibles:**

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

**Población pediátrica:**

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir en cuanto a la indicación.

**3.4.2.5. : INTRATECT® X 100 ML**

Expediente : 19972378  
Radicado : 20201236222  
Fecha : 10/12/2020  
Interesado : Amarey Novamedical S.A.

**Composición:**

Cada 100 mL contiene Proteínas de plasma humano que contiene no menos de 96% de inmunoglobulinas. (Contenido de inmunoglobulina A menor o igual a 2 mg, distribución de la subclase IGG: IGG1 aprox 57%, IGG2 aprox 37%, IGG3 aprox 3%, IGG4 aprox 3%) 5,0g

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de sustitución en:

- a) Síndromes de inmunodeficiencia primaria como: - agammaglobulinemia e hipogammaglobulinemia congénitas - inmunodeficiencia común variable - inmunodeficiencia combinada grave - síndrome de Wiskott Aldrich.
- b) Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes
- c) Niños con sida congénito e infecciones recurrentes.

Inmunomodulación

- a) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), en niños o adultos con riesgo elevado de hemorragia o antes de someterse a una operación quirúrgica para corregir el recuento de plaquetas
- b) Síndrome de Guillain Barré
- c) Enfermedad de Kawasaki

Trasplante alogénico de médula ósea

Coadyuvante en el manejo de la neuropatía motora multifocal NMM.

Indicado en el tratamiento de poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD).

Contraindicaciones: (Del Registro)

El uso de inmunoglobulinas intravenosas está contraindicado en pacientes con una historia de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad a inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de iga pueden desarrollar anticuerpos contra iga, lo cual puede causar una severa reacción anafiláctica.

Embarazo

Existe información insuficiente con respecto al uso de inmunoglobulinas intravenosas en mujeres embarazadas o madres lactantes. se ha comprobado que los productos IVIG Administrados a madres pasan a través de la placenta, en una mayor extensión durante las últimas 12 semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a posibles riesgos y beneficios para cada paciente individualmente antes de prescribir las inmunoglobulinas intravenosas.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a proteger al neonato de patógenos los cuales tienen un portal de entrada por las mucosas.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulina sugiere que no se espere ningún efecto dañino sobre la fertilidad

Advertencias y precauciones: en raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una reacción anafiláctica en conjunto con una disminución en la presión sanguínea, incluso en pacientes quienes han tolerado previamente el tratamiento con inmunoglobulina humana normal. pacientes con anticuerpos para iga o deficiencias de iga como parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente, para la cual el tratamiento con ivig está indicado, pueden estar en un mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ciertas reacciones adversas severas pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. la tasa de infusión recomendada suministrada bajo la sección "dosis y método de administración" debe seguirse de manera cercana. los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Ciertas reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En caso de alta tasa de infusión
- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),

- se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. en particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto ivig alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos. todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. el tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

en todos los pacientes, la administración de ivig requiere:

- hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIG
- monitoreo de salida de orina
- monitoreo de niveles séricos de creatinina
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

#### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad verdaderas son raras. éstas pueden ocurrir en pacientes con anticuerpos anti-iga.

IVIG no se indica en pacientes con deficiencia selectiva de iga donde la deficiencia de iga es la única anomalía de preocupación.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes quienes han tolerado tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

#### Tromboembolia

existe evidencia clínica de una asociación entre administración de ivig y eventos tromboembólicos tales como:

- infarto del miocardio,
- accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía),

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- embolia pulmonar y
- trombosis venosa profunda

Lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto flujo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. debería tenerse precaución al prescribir e infundir ivig en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos, tales como:

- edad avanzada,
- hipertensión,
- diabetes mellitus y
- una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos,
- pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados,
- pacientes con períodos prolongados de inmovilización,
- pacientes con hipovolemia severa,
- pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea.

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos ivig deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

#### Insuficiencia renal aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIG. en la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como

- insuficiencia renal preexistente,
- diabetes mellitus,
- hipovolemia,
- sobrepeso,
- medicamentos nefrotóxicos concomitantes o
- edad superior a 65 años.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de ivig. mientras que estos informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos ivig con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. en los pacientes en riesgo, el uso de productos ivig que no contienen estos excipientes pueden ser considerados. intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos ivig deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

#### Síndrome de meningitis aséptica (AMS)

Se ha reportado que el síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIG.

La suspensión del tratamiento con ivig ha resultado en remisión de ams dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con ivig. frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.



AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIG de alta dosis (2 g/kg).

#### Anemia hemolítica

Los productos ivig pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo lo cual puede actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de coombs) y de forma rara hemólisis. puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con ivig debido a aumento en secuestro de eritrocitos (rbc). los receptores de ivig deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

#### Interferencia con ensayos serológicos

después de la inyección de inmunoglobulina el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva en la sangre del paciente puede producir resultados positivos engañosos en ensayos serológicos.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos a eritrocitos por ejemplo el ensayo de antiglobulina directa (dat, ensayo de coombs' directo).

Hipo proteinemia y viscosidad sérica aumentada pueden ocurrir en pacientes que reciben tratamiento con IVIG.

En adición hiponatremia relacionada con productos ivig puede ocurrir. clínicamente, es extremadamente importante distinguir entre hiponatremia real de una pseudo hiponatremia asociada con disminución concomitante en la osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, puesto que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudo hiponatremia puede resultar en agotamiento de volumen, un mayor incremento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. a pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente.

Intratect® se hace a partir de plasma humano; su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de creutzfeldt-jakob y, en teoría, el agente de la enfermedad clásica de creutzfeldt-jakob.

Con base en la cuidadosa selección de donantes y clasificación de donaciones y en procesos efectivos de fabricación de productos, intratect® porta un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. por lo tanto, el riesgo para transmisión de La enfermedad de creutzfeldt-jakob o su variante también se considera extremadamente remoto.

Ningún caso de transmisión de enfermedades virales o enfermedad de creutzfeldt-jakob ha sido asociado con el uso de intratect®.

Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), virus de la hepatitis B (HBV) y virus de la hepatitis C (HCV). las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis a y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis a o parvovirus b19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

#### Población pediátrica

las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

la capacidad de conducir y operar máquinas puede estar impedida por algunas reacciones adversas asociadas con intratect. los pacientes que experimentan reacciones adversas durante el tratamiento deberían esperar a que esto se resuelva antes de conducir u operar máquinas.

#### Reacciones adversas: resumen del perfil de seguridad

las frecuencias descritas a continuación se han calculado generalmente con base en el número de pacientes tratados si no se especifica de otra forma, por ejemplo por número de infusiones.

Reacciones de hipersensibilidad inespecíficas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náusea, artralgia, baja presión sanguínea y dolor lumbar moderado pueden ocurrir ocasionalmente.

De forma rara las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una súbita caída en la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado ninguna hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis aséptica reversible y raros casos de reacciones cutáneas transitorias han sido observados con inmunoglobulina humana normal. reacciones hemolíticas reversibles se han observado en pacientes, especialmente aquellos con grupos sanguíneos A, B, y AB. de forma rara, se puede desarrollar anemia hemolítica que requiere transfusión después de tratamiento con altas dosis de IVIG.

Incremento en el nivel de creatinina sérica y/o insuficiencia renal aguda han sido observados.

Muy raramente: reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, apoplejía, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Sospecha de reacciones adversas al medicamento reportada en ensayos clínicos concluidos:

Tres estudios clínicos se han llevado a cabo con intratect (50 g/l): dos en pacientes con inmunodeficiencia primaria (PID) y uno en pacientes con púrpura trombocitopénica inmune (ITP). en los dos estudios de pid en general 68 pacientes fueron tratados con intratect (50



g/l) y evaluados en cuanto a seguridad. el periodo de tratamiento fue de 6 y 12 meses respectivamente. el estudio de itp fue llevado a cabo en 24 pacientes.

Estos 92 pacientes recibieron un total de 830 infusiones de intratect (50 g/l), donde se registró un total de 51 reacciones adversas al medicamento (ADRS).

Con intratect 100 g/l un estudio clínico se ha llevado a cabo en pacientes con pid. 30 pacientes fueron tratados con intratect 100 g/l durante 3 a 6 meses y evaluados en cuanto a seguridad. estos 30 pacientes recibieron un total de 165 infusiones de intratect 100 g/l, de las cuales un total de 19 infusiones (11.5 %) estaban asociadas con reacciones adversas al medicamento (ADRS).

la mayoría de estas adrs fue leve a moderada y auto limitante. ninguna adr grave fue observada durante los estudios.

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la clasificación órgano sistema (soc y nivel de término preferido) de meddra.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: muy común (? 1/10); común (?1/100 a < 1/10); no común (? 1/1,000 a < 1/100); rara (? 1/10,000 a < 1/1,000); muy rara (< 1/10,000); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión allegado mediante radicado No. 20201236222
- Información para Prescribir versión allegado mediante radicado No. 20201236222

Nuevas Indicaciones:

Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con producción impedida de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)\* o nivel sérico de IgG < 4 g/l

\* PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno poli peptídico de neumococo.

Inmuno modulación en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:

- Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)
- Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN)

Nuevas contraindicaciones:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.

Nuevas precauciones y advertencias:

#### Rastreabilidad

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

Precauciones de uso Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos.

Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

#### Reacción a la infusión

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- En pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Hipersensibilidad** Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA
- quienes han tolerado tratamiento previo con inmuoglobulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

#### **Tromboembolia**

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

**Insuficiencia renal aguda** Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

#### **Síndrome de meningitis aséptica (AMS)**

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).



Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

#### Anemia hemolítica

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC).

Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis (Ver la Sección 4.8).

#### Neutropenia / Leucopenia

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIGs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

#### Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)]. TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

#### Interferencia con los ensayos de serología

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de eritrocitos, por ejemplo el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, ensayo de Coombs directo).

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.



Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Modificación de precauciones y advertencias**

**Nuevas indicaciones:**

**Terapia de remplazo en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:**

- **Síndrome de inmunodeficiencia primaria (PID) con déficit en la producción de anticuerpos.**
- **Inmunodeficiencias secundarias (SID) en pacientes que sufren de infecciones severas o recurrentes, tratamiento antimicrobiano no efectivo y presentan falla de anticuerpos específicos comprobada (PSAF)\* o nivel sérico de IgG < 4 g/l**

\* **PSAF = Falla al aumentar una elevación de por lo menos 2 veces el título de anticuerpos IgG a vacunas de polisacárido y antígeno poli peptídico de neumococo.**

**Inmuno modulación en adultos, y niños y adolescentes (0 - 18 años) en:**

- **Trombocitopenia inmune primaria (ITP), en pacientes en alto riesgo de sangrado o previo a la cirugía para corregir el recuento de plaquetas.**
- **Síndrome de Guillain Barré.**
- **Enfermedad de Kawasaki (en conjunto con ácido acetilsalicílico)**
- **Poli radículo neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).**
- **Neuropatía motora multifocal (MMN)**

**Nuevas contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad a la sustancia activa (inmunoglobulinas humanas) o a cualquiera de los excipientes.**

**Pacientes con deficiencia selectiva de IgA quienes desarrollaron anticuerpos a la IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede resultar en anafilaxis.**

**Nuevas precauciones y advertencias:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Rastreabilidad:**

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deberían registrarse en forma clara.

**Precauciones de uso:**

Complicaciones potenciales pueden frecuentemente evitarse garantizando que los pacientes:

- No sean sensibles a la inmunoglobulina humana normal inyectando inicialmente el producto de forma lenta (1.4 ml/kg/h correspondiente a 0.023 ml/kg/min),
- Se monitoreen cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el período de infusión. En particular, pacientes no expuestos previamente a inmunoglobulina humana normal, pacientes que cambiaron de un producto IVIg alternativo o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa, deberían monitorearse en el hospital durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar potenciales signos adversos.

Todos los otros pacientes deberían ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En todos los pacientes, la administración de IVIg requiere:

- Hidratación adecuada previa al inicio de la infusión de IVIg
- Monitoreo de salida de orina
- Monitoreo de niveles séricos de creatinina
- Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa

En caso de reacción adversa, se debe bien sea reducir la tasa de administración o detener la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y severidad de la reacción adversa.

**Reacción a la infusión:**

Ciertas reacciones adversas (por ejemplo, dolor de cabeza, rubor, escalofríos, mialgia, sibilancia, taquicardia, dolor lumbar, náuseas e hipotensión) pueden estar relacionadas con la tasa de infusión. La tasa de infusión recomendada suministrada bajo la Sección 4.2 debe seguirse de manera cercana. Los pacientes deben monitorearse de forma cercana y observarse cuidadosamente en busca de cualquier síntoma durante todo el periodo de infusión.

Reacciones adversas pueden ocurrir de forma más frecuente:

- En pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o en raros casos, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal se cambia o cuando se ha presentado un intervalo largo desde la infusión previa.
- En pacientes con infección no tratada o inflamación crónica subyacente.

**Hipersensibilidad:**

Las reacciones de hipersensibilidad son raras.

Se puede desarrollar anafilaxis en pacientes

- con IgA no detectable quienes presentan anticuerpos anti IgA



- quienes han tolerado tratamiento previo con inmuno globulina humana normal

En caso de shock, debería implementarse el tratamiento médico estándar para shock.

#### **Tromboembolia:**

Existe evidencia clínica de una asociación entre administración de IVIg y eventos tromboembólicos tales como infarto del miocardio, accidente cerebrovascular (que incluye apoplejía), embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, lo que se asume que está relacionado con un incremento relativo en la viscosidad de la sangre mediante el alto influjo de inmunoglobulina en pacientes en riesgo. Debería tenerse precaución al prescribir e infundir IVIg en pacientes obesos y en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (tales como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y una historia de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con períodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia severa, pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad sanguínea).

En pacientes en riesgo de reacciones adversas tromboembólicas, los productos IVIg deberían administrarse a la tasa mínima de infusión y dosis practicable.

#### **Insuficiencia renal aguda:**

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en pacientes que reciben terapia con IVIg. En la mayoría de los casos, se han identificado factores de riesgo, tales como insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, medicamentos nefrotóxicos concomitantes o edad superior a 65 años.

Los parámetros renales deberían valorarse antes de la infusión de IVIg, particularmente en pacientes que se juzga que presentan riesgo potencial incrementado para el desarrollo de insuficiencia renal aguda, y nuevamente a intervalos apropiados. En pacientes en riesgo de insuficiencia renal aguda, los productos de IVIg deberían administrarse a la mínima tasa de infusión y dosis practicable.

En caso de impedimento renal, debería considerarse la suspensión de IVIg.

Mientras que informes de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos IVIg con licencia que contienen diversos excipientes tales como sacarosa, glucosa y maltosa, aquellos que contienen sacarosa como estabilizante respondieron por una participación desproporcionada del número total. En los pacientes en riesgo, puede ser considerado el uso de productos IVIg que no contienen estos excipientes. Intratect no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

#### **Síndrome de meningitis aséptica (AMS):**

Se ha reportado que el Síndrome de meningitis aséptica ocurre en asociación con el tratamiento con IVIg.

El síndrome usualmente comienza dentro de las siguientes horas hasta 2 días a continuación del tratamiento con IVIg. Frecuentemente, los estudios de fluido cerebroespinal son positivos, con pleocitosis hasta varios miles de células por mm<sup>3</sup>,



predominantemente de la serie granulocítica y niveles elevados de proteína hasta varios cientos de mg/dl.

AMS puede ocurrir de forma más frecuente en asociación con tratamiento de IVIg de alta dosis (2 g/kg).

Los pacientes que exhiben tales signos y síntomas deberían recibir un examen neurológico riguroso, que incluya estudios de CSF, para descartar otras causas de meningitis.

La suspensión del tratamiento con IVIg ha resultado en remisión de AMS dentro de los pocos días siguientes sin secuelas.

**Anemia hemolítica:**

Los productos de IVIg pueden contener anticuerpos al grupo sanguíneo, los cuales pueden actuar como hemolisinas e inducir un recubrimiento in vivo de eritrocitos con inmunoglobulina, causando una reacción antiglobulina positiva directa (ensayo de Coombs) y, de forma rara, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica subsiguiente a la terapia con IVIg debido a aumento en secuestro de eritrocitos (RBC).

Los receptores de IVIg deberían monitorearse en busca de signos y síntomas clínicos de hemólisis.

**Neutropenia / Leucopenia:**

Una disminución transitoria en el recuento de neutrófilos y/o episodios de neutropenia, algunas veces severa, se han reportado después del tratamiento con IVIGs. Esto ocurre típicamente dentro de las siguientes horas o días después de la administración de IVIg y se resuelve espontáneamente dentro de los siguientes 7 a 14 días.

**Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI):**

En pacientes que reciben IVIg, se han presentado algunos informes de edema pulmonar agudo no cardiogénico [Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI)].

TRALI se caracteriza por hipoxia severa, disnea, taqui apnea, cianosis, fiebre e hipotensión. Los síntomas de TRALI se desarrollan típicamente durante una transfusión o dentro de las siguientes 6 horas, frecuentemente dentro de las siguientes 1 - 2 horas. Por lo tanto, los receptores de IVIg deben monitorearse y la infusión de IVIg debe detenerse de forma inmediata en caso de reacciones pulmonares adversas. TRALI es una condición potencialmente fatal que requiere un manejo inmediato en la unidad de cuidados intensivos.

**Interferencia con los ensayos de serología:**

Después de la administración de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede resultar en engañosos resultados positivos en los ensayos de serología.

La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunos ensayos serológicos en cuanto a anticuerpos de



eritrocitos, por ejemplo, el Ensayo directo de antiglobulina (DAT, ensayo de Coombs directo).

**Agentes transmisibles:**

Las medidas estándar para evitar infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen selección de donantes, clasificación de donaciones individuales y conjuntos de plasma en busca de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de los virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), Virus de la hepatitis B (HBV) y Virus de la hepatitis C (HCV). Las medidas tomadas pueden ser de valor limitado contra virus no encapsulados tales como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe una experiencia clínica reafirmante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos hace una contribución importante a la seguridad ante el virus.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Intratect a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

**Población pediátrica:**

Las advertencias y precauciones especiales para uso mencionadas para los adultos deberían también considerarse para la población pediátrica.

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto e información para prescribir en cuanto a la indicación.

**3.4.2.6. : SURVANTA® 8 mL**

Expediente : 20139971  
Radicado : 20201237753  
Fecha : 11/12/2020  
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Fosfolípidos naturales

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria del neonato prematuro (enfermedad de membrana hialina).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Precauciones y advertencias:

##### Precauciones generales:

Pueden ocurrir transitoriamente después de la administración estertores y sonidos de respiración húmeda. No es necesaria la succión endotraqueal ni otra acción correctiva, a menos que haya signos bien definidos de obstrucción de las vías aéreas. Se observó incrementada probabilidad de sepsis hospitalaria post-tratamiento, en los infantes tratados con beractant, en los estudios clínicos controlados (Tabla 3). El riesgo incrementado de sepsis entre los infantes tratados con beractant no estuvo asociado con incrementada mortalidad entre estos infantes. Los organismos desencadenantes fueron similares en los infantes tratados y en los tomados como control. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de infecciones post-tratamiento además de la sepsis.

No se evaluó el uso del beractant en infantes menores de 600 g de peso al nacer o con peso al nacer mayor de 1.750 g, en los estudios controlados. No existe experiencia controlada con el uso del beractant en conjunción con terapias experimentales para el SIR (por ejemplo, alta frecuencia de ventilación u oxigenación extracorpórea de membrana).

No se dispone de información sobre los efectos de dosis diferentes a 100 mg de fosfolípidos/Kg, los efectos de más de 4 dosis, los efectos de un dosificado más frecuente de cada 6 horas, ni los efectos de la administración después de las primeras 48 horas de nacidos.

##### Carcinogénesis, muta génesis, deterioro de la fertilidad

Se administró beractant en dosis hasta de 500 mg de fosfolípidos/Kg/día vía subcutánea, a ratas recién nacidas, por 5 días. Las ratas se reprodujeron normalmente y no hubo efectos adversos observables en sus crías.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos. No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con el beractant.

##### Advertencias:

Beractant está previsto sólo para administración intratraqueal. Beractant puede afectar rápidamente la oxigenación y el compliance pulmonar. Por consiguiente, su uso debe restringirse al ambiente clínico altamente supervisado donde haya disponibilidad inmediata de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general del infante prematuro.

Los infantes que reciben beractant deben ser controlados frecuentemente a través de mediciones transcutáneas o arteriales del oxígeno sistémico y del dióxido de carbono. Durante el procedimiento de dosificado, se han reportado episodios transitorios de bradicardia y reducida saturación de oxígeno.

Si ocurre esto, se debe suspender el procedimiento de dosificado e iniciar medidas adecuadas para aliviar la condición. Después de la estabilización del paciente se debe reiniciar el procedimiento de dosificación.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS 01100220 febrero de 2020 allegado mediante Radicado No. 20201237753
- Información para Prescribir versión CCDS 01100220 febrero de 2020 allegado mediante Radicado No. 20201237753

Nuevas indicaciones:

Survanta está indicado para la prevención y el tratamiento ("rescate") del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (enfermedad de la membrana hialina) en recién nacidos prematuros. Survanta reduce de manera significativa la incidencia de SDR, la mortalidad a causa de SDR y las complicaciones de pérdida de aire.

Nueva dosificación / grupo etario:

#### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Instrucciones importantes de administración

Únicamente para administración intratraqueal.

Survanta se debe administrar por o bajo la supervisión de médicos expertos en intubación, manejo de respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. El procedimiento de dosificación se facilita si una persona administra la dosis mientras que otra ubica y monitorea al recién nacido.

Dosificación

Cada dosis de Survanta equivale a 100 mg de fosfolípidos por kilogramo de peso al nacer (4 ml/kg) Como estrategia de prevención, administre la dosis lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente dentro de los 15 minutos de este.)

Como estrategia de rescate, la primera dosis se debe administrar lo antes posible después de SDR es confirmado por radiografía o hallazgos clínicos preferiblemente hasta ocho horas de edad.

Se puede administrar cuatro dosis de Survanta en las primeras 48 horas de vida. Las dosis no se deben administrar con una frecuencia mayor a cada 6 horas.

Los indicios de dificultad respiratoria continua determinan si se necesitan dosis adicionales de Survanta. Se debe obtener confirmación del SDR mediante radiografía antes de la administración de dosis adicionales a aquellos recién nacidos que recibieron una dosis de prevención.

Preparación de la suspensión de SURVANTA

Antes de la administración, Survanta se debe inspeccionar de manera visual para comprobar que no haya cambios de coloración. El color de este es de blanquecino a pardo claro.

Si durante el almacenamiento el contenido se asienta, agite suavemente el vial con movimientos circulares (NO LO AGITE) para volverlo a dispersar. No filtre el contenido de Survanta. Durante el manejo, es posible encontrar un poco de espuma en la superficie lo cual es una característica inherente del producto.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Survanta se almacena refrigerado (de 2 °C a 8 °C). Antes de la administración, Survanta se debe atemperar hasta alcanzar temperatura ambiente como mínimo 20 minutos o calentar en las manos como mínimo ocho minutos. No se deben utilizar métodos de calefacción artificial. Si se debe administrar una dosis de prevención, la preparación de Survanta debe iniciarse ante del nacimiento del recién nacido.

Los viales sin abrir ni utilizar que se han calentado a temperatura ambiente se pueden regresar al refrigerador dentro de las 24 horas de haberlos calentado; y se pueden almacenar para su uso a futuro. Survanta no se debe calentar y regresar al refrigerador más de una vez. Cada vial de Survanta de uso único se debe punzar solo una vez. Los viales usados con residuos de medicamento se deben desechar.

No es necesario someter Survanta a reconstitución ni ultrasonido antes de su uso.

#### Procedimientos generales de dosificación

Según el procedimiento seleccionado, cada dosis se puede suministrar como una sola inyección en bolo o se pueden dividir en dosis fraccionadas.

Cada dosis fraccionada se puede administrar en dos mitades o en cuatro cuartos colocando al recién nacido en una posición distinta.

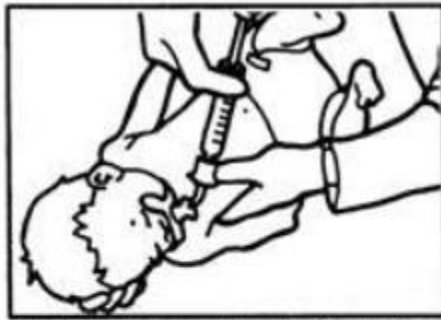
Para administrar Survanta en dosis de dos mitades, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la izquierda

Para administrar Survanta en dosis de cuatro cuartos, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la izquierda
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la izquierda

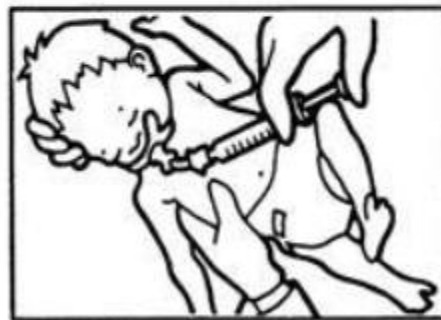
Las siguientes ilustraciones muestran las posiciones recomendadas para las dosis de cuatro cuartos:



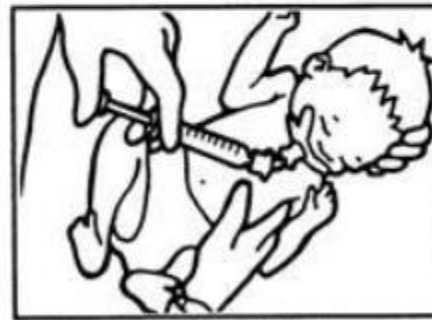
1. Infant's head and body inclined down, head turned to the right.



2. Head and body inclined down, head turned to the left.



3. Head and body inclined up, head turned to the right.



4. Head and body inclined up, head turned to the left.

### *Administración*

#### *Instilación a través de catéter de orificio terminal en pacientes con ventilación mecánica*

Retire lentamente todo el contenido del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).

Conecte el catéter de orificio terminal de 5 French, medido con anterioridad, a la jeringa. Llene el catéter con Survanta. Deseche el exceso de Survanta mediante el catéter, de manera que solo quede en la jeringa la dosis total que se debe suministrar.

Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.

Ubique de manera adecuada al recién nacido en una de las posiciones recomendadas. Inserte el catéter de orificio terminal de 5 French en el tubo endotraqueal. La longitud del catéter se debe acortar de forma que la punta de este sobresalga solo un poco del tubo endotraqueal por encima de la carina del recién nacido. Survanta no se debe instilar en un bronquio principal.

inyecte de manera suave la primera dosis fraccionada a través del catéter durante dos o tres segundos. Después de la administración de la primera dosis fraccionada, quite el catéter del tubo endotraqueal y ventile al recién nacido de forma manual con bolsa durante 30 segundos o hasta que esté clínicamente estable. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando el recién nacido esté estable, vuelva a ubicarlo para realizar la instilación de la siguiente dosis fraccionada.

Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la última dosis fraccionada, quite el catéter sin lavarlo. No realice aspiración al recién nacido durante una hora después de la dosificación a menos que se produzcan signos significativos de obstrucción de la vía aérea.

#### *Instilación a través de la luz secundaria de un tubo endotraqueal de doble vía en pacientes con ventilación mecánica*

Asegúrese de que el recién nacido esté intubado con el tubo endotraqueal de doble vía de tamaño adecuado. Retire lentamente la dosis total del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).

Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.

Conecte la jeringa con Survanta a la luz secundaria. Coloque al recién nacido de manera adecuada en una de las posiciones recomendadas e inyecte suavemente la primera dosis fraccionada a través de la luz secundaria durante dos o tres segundos sin interrumpir la ventilación.

Si la ventilación es manual con bolsa, hágalo mínimo 30 segundos o hasta que el recién nacido se estabilice. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.

Vuelva a ubicar al recién nacido para proceder con la instilación de la siguiente dosis fraccionada.

Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la dosis final fraccionada, quite la jeringa de la luz secundaria, inyecte 0.5 ml de aire para lavar la luz secundaria y tápela.

#### *Instilación en pacientes con respiración espontánea*

##### *Intubación, surfactante, extubación (INSURE)*

Después de la intubación y cateterismo tal como se describió anteriormente, ubique al recién nacido en una posición neutral e inyecte suavemente la dosis como una sola inyección en bolo durante 1 o 3 minutos en la sala de partos o luego, después del ingreso a la unidad neonatal.

Después de la instilación, utilice la técnica de ventilación manual con bolsa para proceder con la extubación y la CPAP tal como se indica de manera clínica.

##### *Administración de surfactante mediante técnica menos invasiva (LISA)*

Se puede utilizar un catéter de diámetro más pequeño para administrar la dosis sin necesidad de intubación. En tales casos, ponga el catéter directamente en la tráquea de manera que pueda visualizar las cuerdas vocales mediante una laringoscopia e inyecte la dosis suavemente como una sola inyección en bolo durante 1 a 3 minutos. Después de la



instilación, quite el catéter de inmediato. Asegúrese de que el recién nacido respira de manera espontánea y continua y siga con el tratamiento CPAP durante todo el proceso.

Nuevas advertencias y precauciones:

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Survanta está previsto solo para uso intratraqueal.

Survanta PUEDE AFECTAR RÁPIDAMENTE LA OXIGENACIÓN Y DISTENSIBILIDAD PULMONAR. Por lo tanto, su uso se debe restringir a un entorno clínico muy supervisado con disponibilidad inmediata de médicos experimentados en intubación, manejo del respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. Los recién nacidos a quienes se les administra Survanta deben vigilarse con frecuencia con mediciones transcutáneas o arteriales de oxígeno y dióxido de carbono sistémicos.

DURANTE EL PROCEDIMIENTO DE DOSIFICACIÓN, SE HA INFORMADO SOBRE EPISODIOS TRANSITORIOS DE BRADICARDIA Y DISMINUCIÓN DE LA SATURACIÓN DE OXÍGENO.

Si alguno de estos ocurre, detenga el procedimiento de dosificación e inicie las medidas adecuadas para aliviar la afección. Después de la estabilización, retome el procedimiento de dosificación.

#### Generalidades

Se pueden presentar estertores y ruidos respiratorios húmedos de forma transitoria después de la administración. No se necesita aspiración endotraqueal ni otras medidas correctivas a menos que se presenten signos concluyentes de obstrucción de la vía aérea.

En los ensayos clínicos controlados se observó un aumento de la posibilidad de sepsis hospitalaria después del tratamiento en los recién nacidos tratados con Survanta (tabla 3). El riesgo mayor de sepsis entre los recién nacidos tratados con Survanta no se asoció con un incremento en la mortalidad en estos. Los organismos causantes fueron similares en recién nacidos tratados y en el grupo de control. No existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la tasa de infecciones después del tratamiento aparte de sepsis.

El uso de Survanta en recién nacidos con peso al nacer menor de 600 g o mayor de 1750 g no se ha evaluado en ensayos controlados. No existen experimentos controlados con el uso de Survanta junto con terapias experimentales para el SDR (por ejemplo, ventilación de alta frecuencia u oxigenación por membrana extracorpórea).

No existe información disponible sobre los efectos de las dosis aparte de 100 mg de fosfolípidos/kg, más de 4 dosis, dosificación más frecuente que cada 6 horas o administración después de 48 horas de vida.

Nuevas reacciones adversas:

#### REACCIONES ADVERSAS

Ensayos clínicos

Pacientes con ventilación mecánica



Los efectos adversos informados con mayor frecuencia se asociaron con el procedimiento de dosificación. En los ensayos clínicos controlados con dosis múltiples, cada dosis de Survanta se dividió en cuatro cuartos. Cada cuarto se instiló a través de un catéter insertado en la cánula endotraqueal desconectándola por corto tiempo del respirador. Se produjo bradicardia transitoria con el 11.9 % de las dosis. Se produjo desaturación de oxígeno con el 9.8 % de las dosis.

Se produjeron otras reacciones durante el procedimiento de dosificación con menos del 1 % de las dosis, entre las cuales se incluyeron reflujo por la cánula endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la cánula endotraqueal, hipertensión, hipocarbía, hipercarbía y apnea. No se presentaron muertes durante el procedimiento de dosificación y todas las reacciones se resolvieron con el tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el esquema de administración de dosis de cuatro cuartos indicado anteriormente, con la administración en dosis de 2 mitades con ventilación interrumpida, tal como se describió previamente, y la administración de dosis en 2 mitades pasando el catéter a través de una válvula de aspiración neonatal en la cánula endotraqueal, con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que el reflujo por cánula fue considerablemente menor en el grupo con el esquema de dosis de cuatro cuartos ( $p= 0.007$ ) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que la desaturación de oxígeno fue significativamente menor en el grupo con ventilación ininterrumpida ( $p= 0.008$ ) que en el otro grupo al que se le administró dosis de dos mitades. No hubo diferencias en estos eventos después de las dosis posteriores ni diferencias en la frecuencia cardíaca después de ninguna dosis (véase PROCEDIMIENTOS DE DOSIFICACIÓN).

La aparición de enfermedades concurrentes comunes en recién nacidos prematuros se evaluó en los ensayos controlados. Las tasas en todos los estudios controlados se encuentran en la tabla 3.



Evento concurrente	Survanta (%)	Control (%)	Valor de p*
Ductus arterioso persistente	46.9	47.1	0.814
Hemorragia intracraneal	48.1	45.2	0.241
Hemorragia intracraneal severa	24.1	23.3	0.693
Pérdidas de aire pulmonar	10.9	24.7	<0.001
Enfisema pulmonar intersticial	20.2	38.4	<0.001
Enterocolitis necrotizante	6.1	5.3	0.427
Apnea	65.4	59.6	0.283
Apnea severa	46.1	42.5	0.114
Sepsis después del tratamiento	20.7	16.1	0.019
Infección después del tratamiento	10.2	9.1	0.345
Hemorragia pulmonar	7.2	5.3	0.166

\* el valor de p compara los grupos en los estudios controlados

Cuando se agruparon todos los estudios controlados, no hubo diferencia en cuanto a la hemorragia intracraneal. Sin embargo, en uno de los estudios de rescate con monodosis y uno de los estudios de prevención con dosis múltiples, la tasa de hemorragia intracraneal fue significativamente mayor en los pacientes a quienes se les administró Survanta que en los pacientes del grupo de control (63.3 % versus 30.8 %,  $P=0.001$ ; y 48.8 % versus 34.2 %,  $P=0.047$ , respectivamente). La tasa con un tratamiento con medicamento en investigación (IND) que involucró aproximadamente 8100 recién nacidos fue menor que en los ensayos controlados.

En los ensayos clínicos controlados, Survanta no afectó los resultados de las pruebas de laboratorio habituales: recuento de leucocitos, y nivel de sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4300 muestras de sangre antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1500 pacientes, mediante el inmunoensayo Western Blot con el fin de detectar anticuerpos de las proteínas surfactantes SP-B y SP-C. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que otras complicaciones severas se producen en los recién nacidos prematuros. Se informaron las siguientes afecciones en los estudios clínicos controlados. Las tasas de complicaciones no fueron diferentes en los recién nacidos tratados ni en los del grupo de control, y ninguna de las complicaciones se atribuyeron a Survanta.

#### *Trastornos del sistema circulatorio y linfático*

Coagulopatía, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada

#### *Trastornos endocrinos*

Hemorragia suprarrenal, secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH)



*Trastornos del metabolismo y nutrición*  
Hiperfosfatemia, intolerancia alimentaria

*Trastornos del sistema nervioso*  
Convulsiones

*Trastornos cardíacos*  
Taquicardia, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, pulso apical incrementado, circulación fetal persistente, retorno venopulmonar anómalo

*Trastornos vasculares*  
Hipotensión, hipertensión, trombosis aórtica, embolia aérea

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*  
Consolidación pulmonar, sangre proveniente de la cánula endotraqueal, deterioro luego de la desconexión del respirador, descompensación respiratoria, estenosis subglótica, parálisis del diafragma, insuficiencia respiratoria

*Trastornos gastrointestinales*  
Distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal, perforaciones intestinales, vólvulo, infarto intestinal, úlcera por estrés, hernia inguinal

*Trastornos hepatobiliares*  
Insuficiencia hepática

*Trastornos renales y urinarios*  
Insuficiencia renal, hematuria

*Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración*  
Fiebre, deterioro

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

**Nuevas indicaciones:**

Survanta está indicado para la prevención y el tratamiento ("rescate") del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (enfermedad de la membrana hialina) en recién nacidos prematuros.

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Dosificación y administración:**

**Instrucciones importantes de administración:**

Únicamente para administración intratraqueal.

Survanta se debe administrar por o bajo la supervisión de médicos expertos en intubación, manejo de respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. El procedimiento de dosificación se facilita si una persona administra la dosis mientras que otra ubica y monitorea al recién nacido.



#### **Dosificación:**

**Cada dosis de Survanta equivale a 100 mg de fosfolípidos por kilogramo de peso al nacer (4 ml/kg) Como estrategia de prevención, administre la dosis lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente dentro de los 15 minutos de este.)**

**Como estrategia de rescate, la primera dosis se debe administrar lo antes posible después de SDR es confirmado por radiografía o hallazgos clínicos preferiblemente hasta ocho horas de edad.**

**Se puede administrar cuatro dosis de Survanta en las primeras 48 horas de vida. Las dosis no se deben administrar con una frecuencia mayor a cada 6 horas.**

**Los indicios de dificultad respiratoria continua determinan si se necesitan dosis adicionales de Survanta. Se debe obtener confirmación del SDR mediante radiografía antes de la administración de dosis adicionales a aquellos recién nacidos que recibieron una dosis de prevención.**

#### **Preparación de la suspensión de Survanta:**

**Antes de la administración, Survanta se debe inspeccionar de manera visual para comprobar que no haya cambios de coloración. El color de este es de blanquecino a pardo claro.**

**Si durante el almacenamiento el contenido se asienta, agite suavemente el vial con movimientos circulares (NO LO AGITE) para volverlo a dispersar. No filtre el contenido de Survanta. Durante el manejo, es posible encontrar un poco de espuma en la superficie lo cual es una característica inherente del producto.**

**Survanta se almacena refrigerado (de 2 °C a 8 °C). Antes de la administración, Survanta se debe atemperar hasta alcanzar temperatura ambiente como mínimo 20 minutos o calentar en las manos como mínimo ocho minutos. No se deben utilizar métodos de calefacción artificial. Si se debe administrar una dosis de prevención, la preparación de Survanta debe iniciarse ante del nacimiento del recién nacido.**

**Los viales sin abrir ni utilizar que se han calentado a temperatura ambiente se pueden regresar al refrigerador dentro de las 24 horas de haberlos calentado; y se pueden almacenar para su uso a futuro. Survanta no se debe calentar y regresar al refrigerador más de una vez. Cada vial de Survanta de uso único se debe punzar solo una vez. Los viales usados con residuos de medicamento se deben desechar.**

**No es necesario someter Survanta a reconstitución ni ultrasonido antes de su uso.**

#### **Procedimientos generales de dosificación:**

**Según el procedimiento seleccionado, cada dosis se puede suministrar como una sola inyección en bolo o se pueden dividir en dosis fraccionadas.**

**Cada dosis fraccionada se puede administrar en dos mitades o en cuatro cuartos colocando al recién nacido en una posición distinta.**

**Para administrar Survanta en dosis de dos mitades, las posiciones que se recomiendan son:**

- **Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la derecha**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la izquierda

Para administrar Survanta en dosis de cuatro cuartos, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la izquierda
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la izquierda

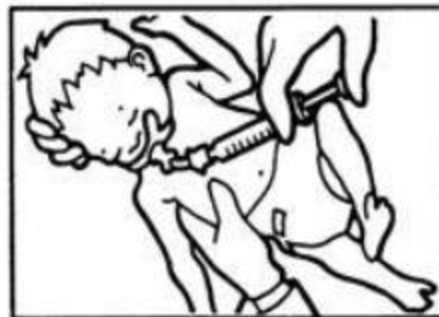
Las siguientes ilustraciones muestran las posiciones recomendadas para las dosis de cuatro cuartos:



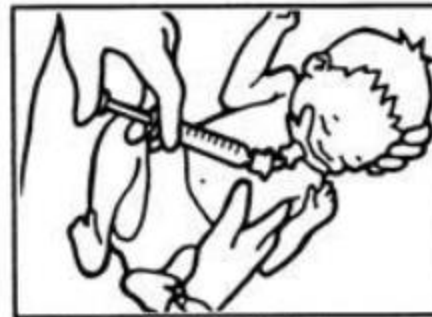
1. Infant's head and body inclined down, head turned to the right.



2. Head and body inclined down, head turned to the left.



3. Head and body inclined up, head turned to the right.



4. Head and body inclined up, head turned to the left.

**Administración:**

**Instilación a través de catéter de orificio terminal en pacientes con ventilación mecánica:**

Retire lentamente todo el contenido del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).

Conecte el catéter de orificio terminal de 5 French, medido con anterioridad, a la jeringa. Llene el catéter con Survanta. Deseche el exceso de Survanta mediante el catéter, de manera que solo quede en la jeringa la dosis total que se debe suministrar.



**Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.**

**Ubique de manera adecuada al recién nacido en una de las posiciones recomendadas.**

**Inserte el catéter de orificio terminal de 5 French en el tubo endotraqueal. La longitud del catéter se debe acortar de forma que la punta de este sobresalga solo un poco del tubo endotraqueal por encima de la carina del recién nacido. Survanta no se debe instilar en un bronquio principal.**

**Inyecte de manera suave la primera dosis fraccionada a través del catéter durante dos o tres segundos. Después de la administración de la primera dosis fraccionada, quite el catéter del tubo endotraqueal y ventile al recién nacido de forma manual con bolsa durante 30 segundos o hasta que esté clínicamente estable. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.**

**Cuando el recién nacido esté estable, vuelva a ubicarlo para realizar la instilación de la siguiente dosis fraccionada.**

**Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la última dosis fraccionada, quite el catéter sin lavarlo. No realice aspiración al recién nacido durante una hora después de la dosificación a menos que se produzcan signos significativos de obstrucción de la vía aérea.**

**Instilación a través de la luz secundaria de un tubo endotraqueal de doble vía en pacientes con ventilación mecánica:**

**Asegúrese de que el recién nacido esté intubado con el tubo endotraqueal de doble vía de tamaño adecuado. Retire lentamente la dosis total del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).**

**Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.**

**Conecte la jeringa con Survanta a la luz secundaria. Coloque al recién nacido de manera adecuada en una de las posiciones recomendadas e inyecte suavemente la primera dosis fraccionada a través de la luz secundaria durante dos o tres segundos sin interrumpir la ventilación.**

**Si la ventilación es manual con bolsa, hágalo mínimo 30 segundos o hasta que el recién nacido se estabilice. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.**

**Vuelva a ubicar al recién nacido para proceder con la instilación de la siguiente dosis fraccionada.**



Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la dosis final fraccionada, quite la jeringa de la luz secundaria, inyecte 0.5 ml de aire para lavar la luz secundaria y tápela.

Instilación en pacientes con respiración espontánea:

Intubación, surfactante, extubación (INSURE):

Después de la intubación y cateterismo tal como se describió anteriormente, ubique al recién nacido en una posición neutral e inyecte suavemente la dosis como una sola inyección en bolo durante 1 o 3 minutos en la sala de partos o luego, después del ingreso a la unidad neonatal.

Después de la instilación, utilice la técnica de ventilación manual con bolsa para proceder con la extubación y la CPAP tal como se indica de manera clínica.

Administración de surfactante mediante técnica menos invasiva (LISA):

Se puede utilizar un catéter de diámetro más pequeño para administrar la dosis sin necesidad de intubación. En tales casos, ponga el catéter directamente en la tráquea de manera que pueda visualizar las cuerdas vocales mediante una laringoscopia e inyecte la dosis suavemente como una sola inyección en bolo durante 1 a 3 minutos. Después de la instilación, quite el catéter de inmediato. Asegúrese de que el recién nacido respira de manera espontánea y continua y siga con el tratamiento CPAP durante todo el proceso.

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones:

Survanta está previsto solo para uso intratraqueal.

Survanta PUEDE AFECTAR RÁPIDAMENTE LA OXIGENACIÓN Y DISTENSIBILIDAD PULMONAR. Por lo tanto, su uso se debe restringir a un entorno clínico muy supervisado con disponibilidad inmediata de médicos experimentados en intubación, manejo del respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. Los recién nacidos a quienes se les administra Survanta deben vigilarse con frecuencia con mediciones transcutáneas o arteriales de oxígeno y dióxido de carbono sistémicos.

**DURANTE EL PROCEDIMIENTO DE DOSIFICACIÓN, SE HA INFORMADO SOBRE EPISODIOS TRANSITORIOS DE BRADICARDIA Y DISMINUCIÓN DE LA SATURACIÓN DE OXÍGENO.**

Si alguno de estos ocurre, detenga el procedimiento de dosificación e inicie las medidas adecuadas para aliviar la afección. Después de la estabilización, retome el procedimiento de dosificación.

Generalidades:

Se pueden presentar estertores y ruidos respiratorios húmedos de forma transitoria después de la administración. No se necesita aspiración endotraqueal ni otras medidas correctivas a menos que se presenten signos concluyentes de obstrucción de la vía aérea.



En los ensayos clínicos controlados se observó un aumento de la posibilidad de sepsis hospitalaria después del tratamiento en los recién nacidos tratados con Survanta (tabla 3). El riesgo mayor de sepsis entre los recién nacidos tratados con Survanta no se asoció con un incremento en la mortalidad en estos. Los organismos causantes fueron similares en recién nacidos tratados y en el grupo de control. No existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la tasa de infecciones después del tratamiento aparte de sepsis.

El uso de Survanta en recién nacidos con peso al nacer menor de 600 g o mayor de 1750 g no se ha evaluado en ensayos controlados. No existen experimentos controlados con el uso de Survanta junto con terapias experimentales para el SDR (por ejemplo, ventilación de alta frecuencia u oxigenación por membrana extracorpórea).

No existe información disponible sobre los efectos de las dosis aparte de 100 mg de fosfolípidos/kg, más de 4 dosis, dosificación más frecuente que cada 6 horas o administración después de 48 horas de vida.

**Nuevas reacciones adversas:**

**Reacciones adversas:**

**Ensayos clínicos:**

**Pacientes con ventilación mecánica:**

Los efectos adversos informados con mayor frecuencia se asociaron con el procedimiento de dosificación. En los ensayos clínicos controlados con dosis múltiples, cada dosis de Survanta se dividió en cuatro cuartos. Cada cuarto se instiló a través de un catéter insertado en la cánula endotraqueal desconectándola por corto tiempo del respirador. Se produjo bradicardia transitoria con el 11.9 % de las dosis. Se produjo desaturación de oxígeno con el 9.8 % de las dosis.

Se produjeron otras reacciones durante el procedimiento de dosificación con menos del 1 % de las dosis, entre las cuales se incluyeron reflujo por la cánula endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la cánula endotraqueal, hipertensión, hipocarbica, hipercarbica y apnea. No se presentaron muertes durante el procedimiento de dosificación y todas las reacciones se resolvieron con el tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el esquema de administración de dosis de cuatro cuartos indicado anteriormente, con la administración en dosis de 2 mitades con ventilación interrumpida, tal como se describió previamente, y la administración de dosis en 2 mitades pasando el catéter a través de una válvula de aspiración neonatal en la cánula endotraqueal, con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que el reflujo por cánula fue considerablemente menor en el grupo con el esquema de dosis de cuatro cuartos ( $p= 0.007$ ) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que la desaturación de oxígeno fue significativamente menor en el grupo con ventilación ininterrumpida ( $p= 0.008$ ) que en el otro grupo al que se le administró dosis de dos mitades. No hubo diferencias en estos eventos después de las dosis posteriores ni diferencias en la frecuencia cardíaca después de ninguna dosis.



La aparición de enfermedades concurrentes comunes en recién nacidos prematuros se evaluó en los ensayos controlados. Las tasas en todos los estudios controlados se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3 Todos los estudios controlados			
Evento concurrente	Survanta (%)	Control (%)	Valor de p*
Ductus arterioso persistente	46.9	47.1	0.814
Hemorragia intracraneal	48.1	45.2	0.241
Hemorragia intracraneal severa	24.1	23.3	0.693
Pérdidas de aire pulmonar	10.9	24.7	<0.001
Enfisema pulmonar intersticial	20.2	38.4	<0.001
Enterocolitis necrotizante	6.1	5.3	0.427
Apnea	65.4	59.6	0.283
Apnea severa	46.1	42.5	0.114
Sepsis después del tratamiento	20.7	16.1	0.019
Infección después del tratamiento	10.2	9.1	0.345
Hemorragia pulmonar	7.2	5.3	0.166

\* el valor de p compara los grupos en los estudios controlados

Cuando se agruparon todos los estudios controlados, no hubo diferencia en cuanto a la hemorragia intracraneal. Sin embargo, en uno de los estudios de rescate con monodosis y uno de los estudios de prevención con dosis múltiples, la tasa de hemorragia intracraneal fue significativamente mayor en los pacientes a quienes se les administró Survanta que en los pacientes del grupo de control (63.3 % versus 30.8 %,  $P=0.001$ ; y 48.8 % versus 34.2 %,  $P=0.047$ , respectivamente). La tasa con un tratamiento con medicamento en investigación (IND) que involucró aproximadamente 8100 recién nacidos fue menor que en los ensayos controlados.

En los ensayos clínicos controlados, Survanta no afectó los resultados de las pruebas de laboratorio habituales: recuento de leucocitos, y nivel de sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4300 muestras de sangre antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1500 pacientes, mediante el inmunoensayo Western Blot con el fin de detectar anticuerpos de las proteínas surfactantes SP-B y SP-C. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que otras complicaciones severas se producen en los recién nacidos prematuros. Se informaron las siguientes afecciones en los estudios clínicos controlados. Las tasas de complicaciones no fueron diferentes en los recién nacidos tratados ni en los del grupo de control, y ninguna de las complicaciones se atribuyeron a Survanta.

#### Trastornos del sistema circulatorio y linfático:

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Coagulopatía, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada**

**Trastornos endocrinos:**

**Hemorragia suprarrenal, secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH)**

**Trastornos del metabolismo y nutrición:**

**Hiperfosfatemia, intolerancia alimentaria**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Convulsiones**

**Trastornos cardíacos:**

**Taquicardia, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, pulso apical incrementado, circulación fetal persistente, retorno venopulmonar anómalo**

**Trastornos vasculares:**

**Hipotensión, hipertensión, trombosis aórtica, embolia aérea**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Consolidación pulmonar, sangre proveniente de la cánula endotraqueal, deterioro luego de la desconexión del respirador, descompensación respiratoria, estenosis subglótica, parálisis del diafragma, insuficiencia respiratoria**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal, perforaciones intestinales, vólvulo, infarto intestinal, úlcera por estrés, hernia inguinal**

**Trastornos hepatobiliares:**

**Insuficiencia hepática**

**Trastornos renales y urinarios:**

**Insuficiencia renal, hematuria**

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:**

**Fiebre, deterioro**

En cuanto al texto “Survanta reduce de manera significativa la incidencia de SDR, la mortalidad a causa de SDR y las complicaciones de pérdida de aire.”, (incluido en la indicación solicitada), la Sala considera que esta información puede ser localizada en la información de estudios clínicos en la información para prescribir, puesto que no corresponde a una indicación.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación 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 precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos.**

**La Sala 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.**

**Finalmente, la Sala considera que debe allegar inserto e información para prescribir ajustados al presente concepto.**

**3.4.2.7. : SURVANTA® 4 mL**

Expediente : 19915281  
Radicado : 20201237761  
Fecha : 11/12/2020  
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada mL contiene fosfolípidos totales (lípidos de pulmón bovino) 25,0 mg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Coadyuvante en la prevención y tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) del neonato prematuro (enfermedad de membrana hialina).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Advertencia:

Su uso requiere personal entrenado con experiencia en la administración del medicamento y dentro de las salas de cuidado intensivo para el recién nacido.

Precauciones y advertencias:

Beractant está previsto sólo para administración intratraqueal.

Beractant puede afectar rápidamente la oxigenación y el compliance pulmonar. Por consiguiente, su uso debe restringirse al ambiente clínico altamente supervisado donde haya disponibilidad inmediata de clínicos experimentados en intubación, manejo del ventilador y cuidado general del infante prematuro. Los infantes que reciben beractant deben ser controlados frecuentemente a través de mediciones transcutáneas o arteriales del oxígeno sistémico y del dióxido de carbono.

Durante el procedimiento de dosificado, se han reportado episodios transitorios de bradicardia y reducida saturación de oxígeno.

Si ocurre esto, se debe suspender el procedimiento de dosificado e iniciar medidas adecuadas para aliviar la condición. Después de la estabilización del paciente se debe reiniciar el procedimiento de dosificación.

-Precauciones generales

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pueden ocurrir transitoriamente después de la administración estertores y sonidos de respiración húmeda. No es necesaria la succión endotraqueal ni otra acción correctiva, a menos que haya signos bien definidos de obstrucción de las vías aéreas.

Se observó incrementada probabilidad de sepsis hospitalaria post-tratamiento, en los infantes tratados con beractant, en los estudios clínicos controlados (tabla 3). El riesgo incrementado de sepsis entre los infantes tratados con beractant no estuvo asociado con incrementada mortalidad entre estos infantes. Los organismos desencadenantes fueron similares en los infantes tratados y en los tomados como control. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de infecciones post-tratamiento además de la sepsis.

No se evaluó el uso del beractant en infantes menores de 600 g de peso al nacer o con peso al nacer mayor de 1.750 g, en los estudios controlados. No existe experiencia controlada con el uso del beractant en conjunción con terapias experimentales para el sir (por ejemplo, alta frecuencia de ventilación u oxigenación extracorpórea de membrana).

No se dispone de información sobre los efectos de dosis diferentes a 100 mg de fosfolípidos/kg, los efectos de más de 4 dosis, los efectos de un dosificado más frecuente de cada 6 horas, ni los efectos de la administración después de las primeras 48 horas de nacidos.

#### Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Se administró beractant en dosis hasta de 500 mg de fosfolípidos/kg/día vía subcutánea, a rata recién nacidas, por 5 días. Las ratas se reprodujeron normalmente y no hubo efectos adversos observables en sus crías.

Los estudios de mutagenicidad fueron negativos. No se han efectuado estudios de carcinogenicidad con el beractant.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CCDS 01100220 febrero de 2020 allegado mediante Radicado No. 20201237761
- Información para Prescribir versión CCDS 01100220 febrero de 2020 allegado mediante Radicado No. 20201237761

#### Nuevas indicaciones:

Survanta está indicado para la prevención y el tratamiento ("rescate") del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (enfermedad de la membrana hialina) en recién nacidos prematuros. Survanta reduce de manera significativa la incidencia de SDR, la mortalidad a causa de SDR y las complicaciones de pérdida de aire.

#### Nueva dosificación / grupo etario:

#### DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

##### Instrucciones importantes de administración

Únicamente para administración intratraqueal.



Survanta se debe administrar por o bajo la supervisión de médicos expertos en intubación, manejo de respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. El procedimiento de dosificación se facilita si una persona administra la dosis mientras que otra ubica y monitorea al recién nacido.

#### Dosificación

Cada dosis de Survanta equivale a 100 mg de fosfolípidos por kilogramo de peso al nacer (4 ml/kg) Como estrategia de prevención, administre la dosis lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente dentro de los 15 minutos de este.)

Como estrategia de rescate, la primera dosis se debe administrar lo antes posible después de SDR es confirmado por radiografía o hallazgos clínicos preferiblemente hasta ocho horas de edad.

Se puede administrar cuatro dosis de Survanta en las primeras 48 horas de vida. Las dosis no se deben administrar con una frecuencia mayor a cada 6 horas.

Los indicios de dificultad respiratoria continua determinan si se necesitan dosis adicionales de Survanta. Se debe obtener confirmación del SDR mediante radiografía antes de la administración de dosis adicionales a aquellos recién nacidos que recibieron una dosis de prevención.

#### Preparación de la suspensión de SURVANTA

Antes de la administración, Survanta se debe inspeccionar de manera visual para comprobar que no haya cambios de coloración. El color de este es de blanquecino a pardo claro.

Si durante el almacenamiento el contenido se asienta, agite suavemente el vial con movimientos circulares (NO LO AGITE) para volverlo a dispersar. No filtre el contenido de Survanta. Durante el manejo, es posible encontrar un poco de espuma en la superficie lo cual es una característica inherente del producto.

Survanta se almacena refrigerado (de 2 °C a 8 °C). Antes de la administración, Survanta se debe atemperar hasta alcanzar temperatura ambiente como mínimo 20 minutos o calentar en las manos como mínimo ocho minutos. No se deben utilizar métodos de calefacción artificial. Si se debe administrar una dosis de prevención, la preparación de Survanta debe iniciarse ante del nacimiento del recién nacido.

Los viales sin abrir ni utilizar que se han calentado a temperatura ambiente se pueden regresar al refrigerador dentro de las 24 horas de haberlos calentado; y se pueden almacenar para su uso a futuro. Survanta no se debe calentar y regresar al refrigerador más de una vez. Cada vial de Survanta de uso único se debe punzar solo una vez. Los viales usados con residuos de medicamento se deben desechar.

No es necesario someter Survanta a reconstitución ni ultrasonido antes de su uso.

#### Procedimientos generales de dosificación

Según el procedimiento seleccionado, cada dosis se puede suministrar como una sola inyección en bolo o se pueden dividir en dosis fraccionadas.

Cada dosis fraccionada se puede administrar en dos mitades o en cuatro cuartos colocando al recién nacido en una posición distinta.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para administrar Survanta en dosis de dos mitades, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la izquierda

Para administrar Survanta en dosis de cuatro cuartos, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la izquierda
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la izquierda

Las siguientes ilustraciones muestran las posiciones recomendadas para las dosis de cuatro cuartos:



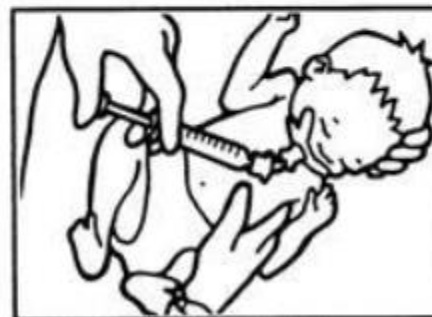
1. Infant's head and body inclined down, head turned to the right.



2. Head and body inclined down, head turned to the left.



3. Head and body inclined up, head turned to the right.



4. Head and body inclined up, head turned to the left.

### Administración

#### Instilación a través de catéter de orificio terminal en pacientes con ventilación mecánica

Retire lentamente todo el contenido del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).



Conecte el catéter de orificio terminal de 5 French, medido con anterioridad, a la jeringa. Llene el catéter con Survanta. Deseche el exceso de Survanta mediante el catéter, de manera que solo quede en la jeringa la dosis total que se debe suministrar.

Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.

Ubique de manera adecuada al recién nacido en una de las posiciones recomendadas. Inserte el catéter de orificio terminal de 5 French en el tubo endotraqueal. La longitud del catéter se debe acortar de forma que la punta de este sobresalga solo un poco del tubo endotraqueal por encima de la carina del recién nacido. Survanta no se debe instilar en un bronquio principal.

Inyecte de manera suave la primera dosis fraccionada a través del catéter durante dos o tres segundos. Después de la administración de la primera dosis fraccionada, quite el catéter del tubo endotraqueal y ventile al recién nacido de forma manual con bolsa durante 30 segundos o hasta que esté clínicamente estable. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.

Cuando el recién nacido esté estable, vuelva a ubicarlo para realizar la instilación de la siguiente dosis fraccionada.

Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la última dosis fraccionada, quite el catéter sin lavarlo. No realice aspiración al recién nacido durante una hora después de la dosificación a menos que se produzcan signos significativos de obstrucción de la vía aérea.

*Instilación a través de la luz secundaria de un tubo endotraqueal de doble vía en pacientes con ventilación mecánica*

Asegúrese de que el recién nacido esté intubado con el tubo endotraqueal de doble vía de tamaño adecuado. Retire lentamente la dosis total del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).

Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.

Conecte la jeringa con Survanta a la luz secundaria. Coloque al recién nacido de manera adecuada en una de las posiciones recomendadas e inyecte suavemente la primera dosis fraccionada a través de la luz secundaria durante dos o tres segundos sin interrumpir la ventilación.

Si la ventilación es manual con bolsa, hágalo mínimo 30 segundos o hasta que el recién nacido se estabilice. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.

Vuelva a ubicar al recién nacido para proceder con la instilación de la siguiente dosis fraccionada.



Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la dosis final fraccionada, quite la jeringa de la luz secundaria, inyecte 0.5 ml de aire para lavar la luz secundaria y tápela.

Instilación en pacientes con respiración espontánea

*Intubación, surfactante, extubación (INSURE)*

Después de la intubación y cateterismo tal como se describió anteriormente, ubique al recién nacido en una posición neutral e inyecte suavemente la dosis como una sola inyección en bolo durante 1 o 3 minutos en la sala de partos o luego, después del ingreso a la unidad neonatal.

Después de la instilación, utilice la técnica de ventilación manual con bolsa para proceder con la extubación y la CPAP tal como se indica de manera clínica.

*Administración de surfactante mediante técnica menos invasiva (LISA)*

Se puede utilizar un catéter de diámetro más pequeño para administrar la dosis sin necesidad de intubación. En tales casos, ponga el catéter directamente en la tráquea de manera que pueda visualizar las cuerdas vocales mediante una laringoscopia e inyecte la dosis suavemente como una sola inyección en bolo durante 1 a 3 minutos. Después de la instilación, quite el catéter de inmediato. Asegúrese de que el recién nacido respira de manera espontánea y continua y siga con el tratamiento CPAP durante todo el proceso.

Nuevas advertencias y precauciones:

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Survanta está previsto solo para uso intratraqueal.

Survanta PUEDE AFECTAR RÁPIDAMENTE LA OXIGENACIÓN Y DISTENSIBILIDAD PULMONAR. Por lo tanto, su uso se debe restringir a un entorno clínico muy supervisado con disponibilidad inmediata de médicos experimentados en intubación, manejo del respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. Los recién nacidos a quienes se les administra Survanta deben vigilarse con frecuencia con mediciones transcutáneas o arteriales de oxígeno y dióxido de carbono sistémicos.

**DURANTE EL PROCEDIMIENTO DE DOSIFICACIÓN, SE HA INFORMADO SOBRE EPISODIOS TRANSITORIOS DE BRADICARDIA Y DISMINUCIÓN DE LA SATURACIÓN DE OXÍGENO.**

Si alguno de estos ocurre, detenga el procedimiento de dosificación e inicie las medidas adecuadas para aliviar la afección. Después de la estabilización, retome el procedimiento de dosificación.

**Generalidades**

Se pueden presentar estertores y ruidos respiratorios húmedos de forma transitoria después de la administración. No se necesita aspiración endotraqueal ni otras medidas correctivas a menos que se presenten signos concluyentes de obstrucción de la vía aérea.

En los ensayos clínicos controlados se observó un aumento de la posibilidad de sepsis hospitalaria después del tratamiento en los recién nacidos tratados con Survanta (tabla 3). El riesgo mayor de sepsis entre los recién nacidos tratados con Survanta no se asoció con un incremento en la mortalidad en estos. Los organismos causantes fueron similares en recién nacidos tratados y en el grupo de control. No existieron diferencias significativas

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



entre los grupos en cuanto a la tasa de infecciones después del tratamiento aparte de sepsis.

El uso de Survanta en recién nacidos con peso al nacer menor de 600 g o mayor de 1750 g no se ha evaluado en ensayos controlados. No existen experimentos controlados con el uso de Survanta junto con terapias experimentales para el SDR (por ejemplo, ventilación de alta frecuencia u oxigenación por membrana extracorpórea).

No existe información disponible sobre los efectos de las dosis aparte de 100 mg de fosfolípidos/kg, más de 4 dosis, dosificación más frecuente que cada 6 horas o administración después de 48 horas de vida.

Nuevas reacciones adversas:

## REACCIONES ADVERSAS

### Ensayos clínicos

#### Pacientes con ventilación mecánica

Los efectos adversos informados con mayor frecuencia se asociaron con el procedimiento de dosificación. En los ensayos clínicos controlados con dosis múltiples, cada dosis de Survanta se dividió en cuatro cuartos. Cada cuarto se instiló a través de un catéter insertado en la cánula endotraqueal desconectándola por corto tiempo del respirador. Se produjo bradicardia transitoria con el 11.9 % de las dosis. Se produjo desaturación de oxígeno con el 9.8 % de las dosis.

Se produjeron otras reacciones durante el procedimiento de dosificación con menos del 1 % de las dosis, entre las cuales se incluyeron reflujo por la cánula endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la cánula endotraqueal, hipertensión, hipocarbía, hipercarbía y apnea. No se presentaron muertes durante el procedimiento de dosificación y todas las reacciones se resolvieron con el tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el esquema de administración de dosis de cuatro cuartos indicado anteriormente, con la administración en dosis de 2 mitades con ventilación interrumpida, tal como se describió previamente, y la administración de dosis en 2 mitades pasando el catéter a través de una válvula de aspiración neonatal en la cánula endotraqueal, con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que el reflujo por cánula fue considerablemente menor en el grupo con el esquema de dosis de cuatro cuartos ( $p= 0.007$ ) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que la desaturación de oxígeno fue significativamente menor en el grupo con ventilación ininterrumpida ( $p= 0.008$ ) que en el otro grupo al que se le administró dosis de dos mitades. No hubo diferencias en estos eventos después de las dosis posteriores ni diferencias en la frecuencia cardíaca después de ninguna dosis (véase PROCEDIMIENTOS DE DOSIFICACIÓN).

La aparición de enfermedades concurrentes comunes en recién nacidos prematuros se evaluó en los ensayos controlados. Las tasas en todos los estudios controlados se encuentran en la tabla 3.



Evento concurrente	Survanta (%)	Control (%)	Valor de p*
Ductus arterioso persistente	46.9	47.1	0.814
Hemorragia intracraneal	48.1	45.2	0.241
Hemorragia intracraneal severa	24.1	23.3	0.693
Pérdidas de aire pulmonar	10.9	24.7	<0.001
Enfisema pulmonar intersticial	20.2	38.4	<0.001
Enterocolitis necrotizante	6.1	5.3	0.427
Apnea	65.4	59.6	0.283
Apnea severa	46.1	42.5	0.114
Sepsis después del tratamiento	20.7	16.1	0.019
Infección después del tratamiento	10.2	9.1	0.345
Hemorragia pulmonar	7.2	5.3	0.166

\* el valor de p compara los grupos en los estudios controlados

Cuando se agruparon todos los estudios controlados, no hubo diferencia en cuanto a la hemorragia intracraneal. Sin embargo, en uno de los estudios de rescate con monodosis y uno de los estudios de prevención con dosis múltiples, la tasa de hemorragia intracraneal fue significativamente mayor en los pacientes a quienes se les administró Survanta que en los pacientes del grupo de control (63.3 % versus 30.8 %,  $P=0.001$ ; y 48.8 % versus 34.2 %,  $P=0.047$ , respectivamente). La tasa con un tratamiento con medicamento en investigación (IND) que involucró aproximadamente 8100 recién nacidos fue menor que en los ensayos controlados.

En los ensayos clínicos controlados, Survanta no afectó los resultados de las pruebas de laboratorio habituales: recuento de leucocitos, y nivel de sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4300 muestras de sangre antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1500 pacientes, mediante el inmunoensayo Western Blot con el fin de detectar anticuerpos de las proteínas surfactantes SP-B y SP-C. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que otras complicaciones severas se producen en los recién nacidos prematuros. Se informaron las siguientes afecciones en los estudios clínicos controlados. Las tasas de complicaciones no fueron diferentes en los recién nacidos tratados ni en los del grupo de control, y ninguna de las complicaciones se atribuyeron a Survanta.

#### *Trastornos del sistema circulatorio y linfático*

Coagulopatía, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada

#### *Trastornos endocrinos*

Hemorragia suprarrenal, secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH)



*Trastornos del metabolismo y nutrición*  
Hiperfosfatemia, intolerancia alimentaria

*Trastornos del sistema nervioso*  
Convulsiones

*Trastornos cardíacos*  
Taquicardia, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, pulso apical incrementado, circulación fetal persistente, retorno venopulmonar anómalo

*Trastornos vasculares*  
Hipotensión, hipertensión, trombosis aórtica, embolia aérea

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*  
Consolidación pulmonar, sangre proveniente de la cánula endotraqueal, deterioro luego de la desconexión del respirador, descompensación respiratoria, estenosis subglótica, parálisis del diafragma, insuficiencia respiratoria

*Trastornos gastrointestinales*  
Distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal, perforaciones intestinales, vólvulo, infarto intestinal, úlcera por estrés, hernia inguinal

*Trastornos hepatobiliares*  
Insuficiencia hepática

*Trastornos renales y urinarios*  
Insuficiencia renal, hematuria

*Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración*  
Fiebre, deterioro

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

**Nuevas indicaciones:**

Survanta está indicado para la prevención y el tratamiento ("rescate") del síndrome de dificultad respiratoria (SDR) (enfermedad de la membrana hialina) en recién nacidos prematuros.

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Dosificación y administración:**

**Instrucciones importantes de administración:**

**Únicamente para administración intratraqueal.**

**Survanta se debe administrar por o bajo la supervisión de médicos expertos en intubación, manejo de respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. El procedimiento de dosificación se facilita si una persona administra la dosis mientras que otra ubica y monitorea al recién nacido.**



#### **Dosificación:**

Cada dosis de Survanta equivale a 100 mg de fosfolípidos por kilogramo de peso al nacer (4 ml/kg) Como estrategia de prevención, administre la dosis lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente dentro de los 15 minutos de este.)

Como estrategia de rescate, la primera dosis se debe administrar lo antes posible después de SDR es confirmado por radiografía o hallazgos clínicos preferiblemente hasta ocho horas de edad.

Se puede administrar cuatro dosis de Survanta en las primeras 48 horas de vida. Las dosis no se deben administrar con una frecuencia mayor a cada 6 horas.

Los indicios de dificultad respiratoria continua determinan si se necesitan dosis adicionales de Survanta. Se debe obtener confirmación del SDR mediante radiografía antes de la administración de dosis adicionales a aquellos recién nacidos que recibieron una dosis de prevención.

#### **Preparación de la suspensión de Survanta:**

Antes de la administración, Survanta se debe inspeccionar de manera visual para comprobar que no haya cambios de coloración. El color de este es de blanquecino a pardo claro.

Si durante el almacenamiento el contenido se asienta, agite suavemente el vial con movimientos circulares (NO LO AGITE) para volverlo a dispersar. No filtre el contenido de Survanta. Durante el manejo, es posible encontrar un poco de espuma en la superficie lo cual es una característica inherente del producto.

Survanta se almacena refrigerado (de 2 °C a 8 °C). Antes de la administración, Survanta se debe atemperar hasta alcanzar temperatura ambiente como mínimo 20 minutos o calentar en las manos como mínimo ocho minutos. No se deben utilizar métodos de calefacción artificial. Si se debe administrar una dosis de prevención, la preparación de Survanta debe iniciarse ante del nacimiento del recién nacido.

Los viales sin abrir ni utilizar que se han calentado a temperatura ambiente se pueden regresar al refrigerador dentro de las 24 horas de haberlos calentado; y se pueden almacenar para su uso a futuro. Survanta no se debe calentar y regresar al refrigerador más de una vez. Cada vial de Survanta de uso único se debe punzar solo una vez. Los viales usados con residuos de medicamento se deben desechar.

No es necesario someter Survanta a reconstitución ni ultrasonido antes de su uso.

#### **Procedimientos generales de dosificación:**

Según el procedimiento seleccionado, cada dosis se puede suministrar como una sola inyección en bolo o se pueden dividir en dosis fraccionadas.

Cada dosis fraccionada se puede administrar en dos mitades o en cuatro cuartos colocando al recién nacido en una posición distinta.

Para administrar Survanta en dosis de dos mitades, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la derecha

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cabeza y cuerpo rotados aproximadamente 45° hacia la izquierda

Para administrar Survanta en dosis de cuatro cuartos, las posiciones que se recomiendan son:

- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia abajo, con cabeza volteada hacia la izquierda
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la derecha
- Cabeza y cuerpo inclinados 5°-10° hacia arriba, con cabeza volteada hacia la izquierda

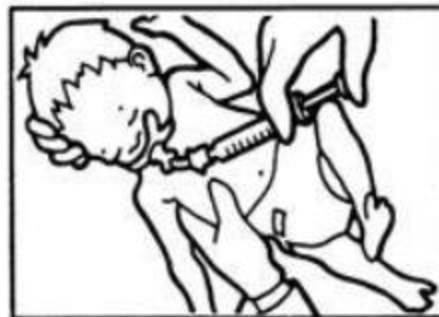
Las siguientes ilustraciones muestran las posiciones recomendadas para las dosis de cuatro cuartos:



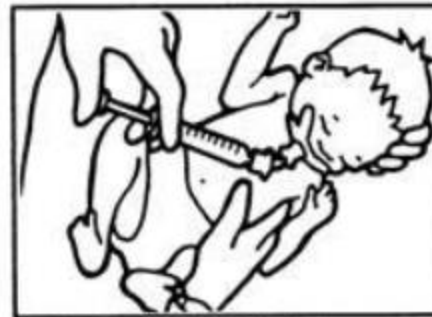
1. Infant's head and body inclined down, head turned to the right.



2. Head and body inclined down, head turned to the left.



3. Head and body inclined up, head turned to the right.



4. Head and body inclined up, head turned to the left.

**Administración:**

**Instilación a través de catéter de orificio terminal en pacientes con ventilación mecánica:**

Retire lentamente todo el contenido del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).

Conecte el catéter de orificio terminal de 5 French, medido con anterioridad, a la jeringa. Llene el catéter con Survanta. Deseche el exceso de Survanta mediante el catéter, de manera que solo quede en la jeringa la dosis total que se debe suministrar.



**Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.**

**Ubique de manera adecuada al recién nacido en una de las posiciones recomendadas.**

**Inserte el catéter de orificio terminal de 5 French en el tubo endotraqueal. La longitud del catéter se debe acortar de forma que la punta de este sobresalga solo un poco del tubo endotraqueal por encima de la carina del recién nacido. Survanta no se debe instilar en un bronquio principal.**

**Inyecte de manera suave la primera dosis fraccionada a través del catéter durante dos o tres segundos. Después de la administración de la primera dosis fraccionada, quite el catéter del tubo endotraqueal y ventile al recién nacido de forma manual con bolsa durante 30 segundos o hasta que esté clínicamente estable. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.**

**Cuando el recién nacido esté estable, vuelva a ubicarlo para realizar la instilación de la siguiente dosis fraccionada.**

**Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la última dosis fraccionada, quite el catéter sin lavarlo. No realice aspiración al recién nacido durante una hora después de la dosificación a menos que se produzcan signos significativos de obstrucción de la vía aérea.**

**Instilación a través de la luz secundaria de un tubo endotraqueal de doble vía en pacientes con ventilación mecánica:**

**Asegúrese de que el recién nacido esté intubado con el tubo endotraqueal de doble vía de tamaño adecuado. Retire lentamente la dosis total del vial en una jeringa plástica mediante una aguja de calibre grueso (p.ej., mínimo calibre 20).**

**Antes de administrar Survanta, asegúrese de que el tubo endotraqueal tiene la colocación y permeabilidad correcta. Según el criterio del médico, el tubo endotraqueal se puede aspirar antes de la administración de Survanta. Se debe permitir al recién nacido estabilizarse antes de proceder con la dosificación.**

**Conecte la jeringa con Survanta a la luz secundaria. Coloque al recién nacido de manera adecuada en una de las posiciones recomendadas e inyecte suavemente la primera dosis fraccionada a través de la luz secundaria durante dos o tres segundos sin interrumpir la ventilación.**

**Si la ventilación es manual con bolsa, hágalo mínimo 30 segundos o hasta que el recién nacido se estabilice. Ventile con suficiente oxígeno para evitar la cianosis y con suficiente presión positiva para proporcionar un intercambio de aire adecuado y movimiento de la pared torácica.**

**Vuelva a ubicar al recién nacido para proceder con la instilación de la siguiente dosis fraccionada.**



**Instile las dosis fraccionadas que hacen falta empleando los mismos procedimientos. Después de la instilación de la dosis final fraccionada, quite la jeringa de la luz secundaria, inyecte 0.5 ml de aire para lavar la luz secundaria y tápela.**

**Instilación en pacientes con respiración espontánea:**

**Intubación, surfactante, extubación (INSURE):**

**Después de la intubación y cateterismo tal como se describió anteriormente, ubique al recién nacido en una posición neutral e inyecte suavemente la dosis como una sola inyección en bolo durante 1 o 3 minutos en la sala de partos o luego, después del ingreso a la unidad neonatal.**

**Después de la instilación, utilice la técnica de ventilación manual con bolsa para proceder con la extubación y la CPAP tal como se indica de manera clínica.**

**Administración de surfactante mediante técnica menos invasiva (LISA):**

**Se puede utilizar un catéter de diámetro más pequeño para administrar la dosis sin necesidad de intubación. En tales casos, ponga el catéter directamente en la tráquea de manera que pueda visualizar las cuerdas vocales mediante una laringoscopia e inyecte la dosis suavemente como una sola inyección en bolo durante 1 a 3 minutos. Después de la instilación, quite el catéter de inmediato. Asegúrese de que el recién nacido respira de manera espontánea y continua y siga con el tratamiento CPAP durante todo el proceso.**

**Nuevas advertencias y precauciones:**

**Advertencias y precauciones:**

**Survanta está previsto solo para uso intratraqueal.**

**Survanta PUEDE AFECTAR RÁPIDAMENTE LA OXIGENACIÓN Y DISTENSIBILIDAD PULMONAR. Por lo tanto, su uso se debe restringir a un entorno clínico muy supervisado con disponibilidad inmediata de médicos experimentados en intubación, manejo del respirador y cuidado general de recién nacidos prematuros. Los recién nacidos a quienes se les administra Survanta deben vigilarse con frecuencia con mediciones transcutáneas o arteriales de oxígeno y dióxido de carbono sistémicos.**

**DURANTE EL PROCEDIMIENTO DE DOSIFICACIÓN, SE HA INFORMADO SOBRE EPISODIOS TRANSITORIOS DE BRADICARDIA Y DISMINUCIÓN DE LA SATURACIÓN DE OXÍGENO.**

**Si alguno de estos ocurre, detenga el procedimiento de dosificación e inicie las medidas adecuadas para aliviar la afección. Después de la estabilización, retome el procedimiento de dosificación.**

**Generalidades:**

**Se pueden presentar estertores y ruidos respiratorios húmedos de forma transitoria después de la administración. No se necesita aspiración endotraqueal ni otras medidas correctivas a menos que se presenten signos concluyentes de obstrucción de la vía aérea.**



En los ensayos clínicos controlados se observó un aumento de la posibilidad de sepsis hospitalaria después del tratamiento en los recién nacidos tratados con Survanta (tabla 3). El riesgo mayor de sepsis entre los recién nacidos tratados con Survanta no se asoció con un incremento en la mortalidad en estos. Los organismos causantes fueron similares en recién nacidos tratados y en el grupo de control. No existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la tasa de infecciones después del tratamiento aparte de sepsis.

El uso de Survanta en recién nacidos con peso al nacer menor de 600 g o mayor de 1750 g no se ha evaluado en ensayos controlados. No existen experimentos controlados con el uso de Survanta junto con terapias experimentales para el SDR (por ejemplo, ventilación de alta frecuencia u oxigenación por membrana extracorpórea).

No existe información disponible sobre los efectos de las dosis aparte de 100 mg de fosfolípidos/kg, más de 4 dosis, dosificación más frecuente que cada 6 horas o administración después de 48 horas de vida.

**Nuevas reacciones adversas:**

**Reacciones adversas:**

**Ensayos clínicos:**

**Pacientes con ventilación mecánica:**

Los efectos adversos informados con mayor frecuencia se asociaron con el procedimiento de dosificación. En los ensayos clínicos controlados con dosis múltiples, cada dosis de Survanta se dividió en cuatro cuartos. Cada cuarto se instiló a través de un catéter insertado en la cánula endotraqueal desconectándola por corto tiempo del respirador. Se produjo bradicardia transitoria con el 11.9 % de las dosis. Se produjo desaturación de oxígeno con el 9.8 % de las dosis.

Se produjeron otras reacciones durante el procedimiento de dosificación con menos del 1 % de las dosis, entre las cuales se incluyeron reflujo por la cánula endotraqueal, palidez, vasoconstricción, hipotensión, bloqueo de la cánula endotraqueal, hipertensión, hipocarbica, hipercarbica y apnea. No se presentaron muertes durante el procedimiento de dosificación y todas las reacciones se resolvieron con el tratamiento sintomático.

Un estudio clínico comparó el esquema de administración de dosis de cuatro cuartos indicado anteriormente, con la administración en dosis de 2 mitades con ventilación interrumpida, tal como se describió previamente, y la administración de dosis en 2 mitades pasando el catéter a través de una válvula de aspiración neonatal en la cánula endotraqueal, con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que el reflujo por cánula fue considerablemente menor en el grupo con el esquema de dosis de cuatro cuartos ( $p= 0.007$ ) que en el grupo con ventilación ininterrumpida. Con la primera dosis, se observó que la desaturación de oxígeno fue significativamente menor en el grupo con ventilación ininterrumpida ( $p= 0.008$ ) que en el otro grupo al que se le administró dosis de dos mitades. No hubo diferencias en estos eventos después de las dosis posteriores ni diferencias en la frecuencia cardíaca después de ninguna dosis.



La aparición de enfermedades concurrentes comunes en recién nacidos prematuros se evaluó en los ensayos controlados. Las tasas en todos los estudios controlados se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3 Todos los estudios controlados			
Evento concurrente	Survanta (%)	Control (%)	Valor de p*
Ductus arterioso persistente	46.9	47.1	0.814
Hemorragia intracraneal	48.1	45.2	0.241
Hemorragia intracraneal severa	24.1	23.3	0.693
Pérdidas de aire pulmonar	10.9	24.7	<0.001
Enfisema pulmonar intersticial	20.2	38.4	<0.001
Enterocolitis necrotizante	6.1	5.3	0.427
Apnea	65.4	59.6	0.283
Apnea severa	46.1	42.5	0.114
Sepsis después del tratamiento	20.7	16.1	0.019
Infección después del tratamiento	10.2	9.1	0.345
Hemorragia pulmonar	7.2	5.3	0.166

\* el valor de p compara los grupos en los estudios controlados

Cuando se agruparon todos los estudios controlados, no hubo diferencia en cuanto a la hemorragia intracraneal. Sin embargo, en uno de los estudios de rescate con monodosis y uno de los estudios de prevención con dosis múltiples, la tasa de hemorragia intracraneal fue significativamente mayor en los pacientes a quienes se les administró Survanta que en los pacientes del grupo de control (63.3 % versus 30.8 %,  $P=0.001$ ; y 48.8 % versus 34.2 %,  $P=0.047$ , respectivamente). La tasa con un tratamiento con medicamento en investigación (IND) que involucró aproximadamente 8100 recién nacidos fue menor que en los ensayos controlados.

En los ensayos clínicos controlados, Survanta no afectó los resultados de las pruebas de laboratorio habituales: recuento de leucocitos, y nivel de sodio, potasio, bilirrubina y creatinina en suero.

Se analizaron más de 4300 muestras de sangre antes y después del tratamiento, de aproximadamente 1500 pacientes, mediante el inmunoensayo Western Blot con el fin de detectar anticuerpos de las proteínas surfactantes SP-B y SP-C. No se detectaron anticuerpos IgG ni IgM.

Se sabe que otras complicaciones severas se producen en los recién nacidos prematuros. Se informaron las siguientes afecciones en los estudios clínicos controlados. Las tasas de complicaciones no fueron diferentes en los recién nacidos tratados ni en los del grupo de control, y ninguna de las complicaciones se atribuyeron a Survanta.

#### Trastornos del sistema circulatorio y linfático:

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Coagulopatía, trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada**

**Trastornos endocrinos:**

**Hemorragia suprarrenal, secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH)**

**Trastornos del metabolismo y nutrición:**

**Hiperfosfatemia, intolerancia alimentaria**

**Trastornos del sistema nervioso:**

**Convulsiones**

**Trastornos cardíacos:**

**Taquicardia, taquicardia ventricular, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio, pulso apical incrementado, circulación fetal persistente, retorno venopulmonar anómalo**

**Trastornos vasculares:**

**Hipotensión, hipertensión, trombosis aórtica, embolia aérea**

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**

**Consolidación pulmonar, sangre proveniente de la cánula endotraqueal, deterioro luego de la desconexión del respirador, descompensación respiratoria, estenosis subglótica, parálisis del diafragma, insuficiencia respiratoria**

**Trastornos gastrointestinales:**

**Distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal, perforaciones intestinales, vólvulo, infarto intestinal, úlcera por estrés, hernia inguinal**

**Trastornos hepatobiliares:**

**Insuficiencia hepática**

**Trastornos renales y urinarios:**

**Insuficiencia renal, hematuria**

**Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:**

**Fiebre, deterioro**

En cuanto al texto “Survanta reduce de manera significativa la incidencia de SDR, la mortalidad a causa de SDR y las complicaciones de pérdida de aire.” (incluido en la indicación solicitada), la Sala considera que esta información puede ser localizada en la información de estudios clínicos en la información para prescribir, puesto que no corresponde a una indicación.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación 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 precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos.**

**La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindicuen 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.**

**Finalmente, la Sala considera que debe allegar inserto e información para prescribir ajustados al presente concepto.**

**3.4.2.8. : FABRAZYME® 5mg**

Expediente : 19951125

Radicado : 20201024709 / 20201098236 / 20201241301

Fecha : 15/12/2020

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

**Composición:**

Cada vial de polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene agalsidas beta 5 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

**Precauciones generales**

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardíaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión (véase advertencias: reacciones asociadas con la infusión). Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardíaca.

**Inmunogenia y reinstauración del tratamiento**

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme (véase reacciones adversas: inmunogenia).

Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE (véase precauciones: pruebas de laboratorio), y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado positivo en la prueba de anticuerpos ige específicos contra fabrazyme (véase estudios clínicos). De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente el tratamiento con fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito. }

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

#### Advertencias

##### Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de fabrazyme (véase reacciones adversas). Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia.

Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011162 emitido mediante Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicación
- Inserto versión local 04 Revisión Dic 2020 allegado mediante Radicado No. 20201241301
- Información para Prescribir allegado mediante Radicado No. 20201241301

#### Nuevas indicaciones:

El uso de Fabrazyme (agalsidasa betá) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

**CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos**



**Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:**

- **Modificación de indicación**
- **Inserto versión local 04 Revisión Dic 2020 allegado mediante Radicado No. 20201241301**
- **Información para Prescribir allegado mediante Radicado No. 20201241301**

**Nuevas indicaciones:**

**El uso de Fabrazyme (agalsidasa betá) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.**

**3.4.2.9. : FABRAZYME® 35mg**

Expediente : 19951126  
Radicado : 20201024697 / 20201096978 / 20201241967  
Fecha : 16/12/2020  
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene 35mg de Agalsidasa Beta

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de pacientes con la enfermedad de Fabry.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Precauciones

Generales

Los pacientes con enfermedad de Fabry avanzada podrían tener afectada la función cardiaca, lo que podría predisponerlos a un mayor riesgo de sufrir complicaciones severas por las reacciones a la infusión (véase advertencias: reacciones asociadas con la infusión). Si se decide administrarles Fabrazyme, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes que tengan afectada la función cardiaca.

Inmunogenia y reinstauración del tratamiento

La mayoría de los pacientes desarrollan anticuerpos IgG contra Fabrazyme (véase reacciones adversas: inmunogenia).

Unos pocos pacientes presentaron IgE o reactividad cutánea específica contra Fabrazyme. En pacientes en los que se sospeche que han sufrido reacciones alérgicas, el médico deberá plantearse la posibilidad de hacer pruebas de IgE (véase precauciones: pruebas de laboratorio), y en los pacientes que tengan IgE contra Fabrazyme deberán analizarse los riesgos y beneficios de seguir el tratamiento.

Mediante un protocolo de reinstauración se ha reinstaurado el tratamiento a pacientes que habían tenido una prueba cutánea positiva a Fabrazyme o que habían dado resultado

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



positivo en la prueba de anticuerpos ige específicos contra Fabrazyme (véase estudios clínicos). De los 6 pacientes del estudio de reinstauración, dos suspendieron anticipadamente El tratamiento con Fabrazyme debido a reacciones recurrentes a la infusión. Estos dos pacientes cambiaron al tratamiento comercialmente disponible de Fabrazyme después de su retiro voluntario del estudio clínico. Durante las infusiones de Fabrazyme se produjeron 4 reacciones serias asociadas a la infusión en 3 pacientes: broncoespasmo, urticaria, hipotensión y producción de anticuerpos específicos contra Fabrazyme. Otras reacciones relacionadas con la infusión que se presentaron en más de 1 paciente durante el estudio incluyeron: rigores, hipertensión, náuseas, vómitos y prurito.

La reinstauración del tratamiento a esos pacientes solo debe realizarse bajo la supervisión directa de personal calificado y teniendo a mano medidas de apoyo médico adecuadas.

#### Información para los pacientes

Deberá informarse a los pacientes que se ha creado un registro para conocer mejor la variabilidad y la progresión de la enfermedad de Fabry en la población general y en las mujeres (véase precauciones: efectos en las mujeres), así como también, para vigilar y evaluar los efectos del tratamiento crónico conevaluar los efectos del tratamiento crónico con Fabrazyme. El registro vigilará también el efecto de Fabrazyme sobre las mujeres embarazadas y su descendencia, y determinará si Fabrazyme se excreta en La leche materna. Se deberá instar a los pacientes a participar y se les deberá recordar que su participación es voluntaria y podría implicar un seguimiento a largo plazo.

#### Advertencias

##### Reacciones asociadas con la infusión

En muchos pacientes se han observado reacciones a la infusión durante la administración de Fabrazyme (véase reacciones adversas). Algunas de las reacciones fueron severas. Las reacciones severas a la infusión que se observaron en más de un paciente durante los estudios clínicos con Fabrazyme incluyeron: escalofríos, vómitos, hipotensión y parestesia. Otras reacciones a la infusión incluyen: pirexia, sensación de calor o frío, disnea, náuseas, bochornos, cefalea, cansancio, prurito, dolor en una extremidad, hipertensión, dolor torácico, sensación de opresión en la garganta, dolor abdominal, mareos, taquicardia, congestión nasal, diarrea, edema periférico, mialgia, urticaria, bradicardia y somnolencia. Se pretrató con paracetamol a todos los pacientes. En algunos pacientes se presentaron reacciones a la infusión después de haber recibido pretratamiento con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides orales. La frecuencia de las reacciones a la infusión disminuyó conforme se siguió usando Fabrazyme, sin embargo, estas reacciones pueden presentarse aun a pesar del tratamiento prolongado con Fabrazyme.

Se les debe administrar antipiréticos a los pacientes antes de la infusión. Si se produce una reacción a la infusión, pueden aliviarse los síntomas reduciendo la velocidad de infusión, interrumpiéndola temporalmente y/o administrando antipiréticos, antihistamínicos y/o esteroides independientemente del pretratamiento que se haya administrado. Dada la posibilidad de que aparezcan reacciones severas a la infusión, cuando se administre Fabrazyme deben tenerse a mano medidas adecuadas de apoyo médico.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020011162 emitido mediante Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicación

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión local 03 Revisión febrero 2020 allegado mediante Radicado No. 20201241967
- Información para Prescribir allegado mediante Radicado No. 20201241967

**Nuevas indicaciones:**

El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicación**
- **Inserto versión local 03 Revisión febrero 2020 allegado mediante Radicado No. 20201241967**
- **Información para Prescribir allegado mediante Radicado No. 20201241967**

**Nuevas indicaciones:**

**El uso de Fabrazyme (agalsidasa beta) está indicado para pacientes con enfermedad de Fabry clásica. Para pacientes con fenotipo de aparición tardía de Fabry, con manifestaciones de la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible para evitar más daño a los órganos.**

**3.4.2.10. BAVENCIO®**

Expediente : 20131917  
Radicado : 20201250563  
Fecha : 22/12/2020  
Interesado : Merck S.A.

**Composición:**

Cada mL contiene Avelumab 20 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1 y que hayan fracasado a quimioterapia. El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta completa.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes.

Precauciones y advertencias:

la mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab,

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo. Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora. En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos (ver endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune).

#### Neumonitis inmunitaria.

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica. Se deben administrar corticoesteroides para eventos grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide). Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria grado 2 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para neumonitis inmunitaria grado  $\geq 3$  o grado 2 recurrente.

#### Hepatitis inmunitaria.

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides). Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria grado  $\geq 3$ .

#### Colitis inmunitaria.

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de grado  $\geq 2$  (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides). Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de grado 2 o grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente grado 3.

#### Endocrinopatías inmunitarias.

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

#### Trastornos de la tiroides (hipotiroidismo / hipertiroidismo).

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario. Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de grado  $\geq 3$ .



#### Insuficiencia suprarrenal.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenosa o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de grado  $\geq 3$  seguido de una reducción gradual  $\leq 10$  mg/día. Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de grado  $\geq 3$ .

#### Diabetes mellitus tipo 1.

Avelumab puede provocar diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado  $\geq 3$ . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

#### Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis grado 2 o mayor, avelumab se debe suspender para nefritis grado 2 o grado 3 hasta que se haya resuelto a grado  $\leq 1$ , y discontinuar permanentemente para nefritis grado 4.

#### Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune.

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, y síndrome Guillain-Barré. Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune grado 4.

#### Reacciones relacionadas con la perfusión.

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de grado  $\geq 3$ , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente. En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (grado 1) o moderada (grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Basado en CCDS 5.0 - v Feb2020 + EU SmPc (19-Ago-2020) allegado mediante Radicado No. 20201250563

Nuevas indicaciones:

Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC).

El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta.

Nueva dosificación/grupo etario:

Dosis y administración

#### Premedicación

Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab.

La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

#### Dosificación

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio® debe continuar conforme al esquema recomendado mientras que se observe el beneficio o no se presente toxicidad inaceptable. Es recomendable que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanezcan bajo tratamiento hasta que se confirme progresión de la enfermedad.

Modificaciones al tratamiento

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describe en la sección 6.

Tabla 1. Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Discontinuar permanentemente.
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces ULN	Discontinuar permanentemente.
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Discontinuar permanentemente.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Discontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, pancreatitis miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/ síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes: - Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba.	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Para cualquiera de los siguientes: - Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal)	Discontinuar permanentemente.
	- Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune - Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas - Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o más.	

\*Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

### Poblaciones especiales

#### Personas de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).

#### Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 12).

#### Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 12).

#### Administración

Bavencio® se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición. Bavencio® tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

La perfusión de Bavencio® no debe ser administrada como un empuje intravenoso o inyección en bolo.

Nuevas precauciones y advertencias:

#### Precauciones y Advertencias

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

#### Neumonitis inmunitaria

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado  $\geq 3$  o Grado 2 recurrente (ver sección 4).

#### Hepatitis inmunitaria

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado  $\geq 3$ .

#### Colitis inmunitaria

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3 (ver sección 4).

#### Endocrinopatías inmunitarias

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

#### Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado  $\geq 3$ .

#### Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenoso o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado  $\geq 3$  seguido de una reducción gradual  $\leq 10$  mg/día se haya alcanzado.

Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado  $\geq 3$  (ver sección 4).

#### Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I.



Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado  $\geq 3$ . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

#### Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado  $\leq 1$ , y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.

#### Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4 (ver sección 7).

#### Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado  $\geq 3$ , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente (ver sección 4).

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibieron avelumab en estudios clínicos. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión



de grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab. El 0.6% (11/1738) de los pacientes con estas reacciones adversas relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4 recibieron corticoesteroides por vía intravenosa.

Nuevas reacciones adversas:

La seguridad de avelumab, ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070-001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88).

Carcinoma de células de Merkel

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados  $\geq$  10% en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003

Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
<b>Trastornos de la sangre y sistema linfático</b>		
Anemia	15	10
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
<b>Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales</b>		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0



Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían avelumab a lo largo de los estudios clínicos o experiencia postmarketing. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

*Desórdenes cardiacos: Miocarditis\**

*Desórdenes Endocrinos: Hipotiroidismo\*, insuficiencia adrenal\*, hipertiroidismo\*, tiroiditis\*, tiroiditis autoinmune\*, insuficiencia aguda adrenocortical\*, hipotiroidismo autoinmune\*, hipopituitarismo\*.*

*Desórdenes de la vista: Uveítis\*.*

*Desórdenes Gastrointestinales: Colitis\*, colitis autoinmune\*, enterocolitis\*, pancreatitis\**

*Desórdenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia*

*Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune\*, insuficiencia Hepática aguda\*, Insuficiencia Hepática\*, Hepatitis\*.*

*Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.*



*Análisis:* Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)\*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)\*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea\*, aumento de transaminasa\*.

*Desórdenes del metabolismo y nutrición:* Diabetes Mellitus\*, diabetes mellitus tipo 1\*.

*Desórdenes del tejido conectivo y musculoesquelético:* Miositis\*.

*Desórdenes del sistema nervioso:* Miastenia gravis, Síndrome Miasténico, Síndrome de Guillain Barre\*.

*Desórdenes renales y urinarios:* Nefritis tubulointersticial\*.

*Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales:* Disnea, Neumonitis\*.

*Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos:* erupción maculopapular\*, erupción pruriginosa\*, eritema\*, erupción generalizada\*, erupción eritematosa\*, erupción macular\*, erupción papular\*, dermatitis exfoliativa\*, eritema multiforme\*, penfigoide\*, prurito generalizado\*.

\*Reacciones adversas inmuno-relacionadas en base a la revisión médica.

#### Inmunogenicidad

De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos antifármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia

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

#### Nuevas indicaciones:

**Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC) ECOG 0-1.**

**El tratamiento se debe continuar hasta que confirme progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Para pacientes en quienes se obtuvo respuesta completa el tratamiento se debe continuar por un máximo de 12 meses después de confirmar la respuesta.**

#### Nueva dosificación/grupo etario:

#### Dosis y administración:

#### Premedicación:

**Los pacientes tienen que ser pre-medicados con un antihistamínico y con paracetamol (acetaminofén) antes de las primeras 4 perfusiones de avelumab.**



La pre-medicación debe ser administrada para las dosis subsecuentes de avelumab con base en el juicio clínico y la presencia/gravedad de reacciones a las perfusiones previas.

**Dosificación:**

La dosis recomendada de Bavencio® es de 800 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas.

La administración de Bavencio® debe continuar conforme al esquema recomendado mientras que se observe el beneficio o no se presente toxicidad inaceptable. Es recomendable que los pacientes estables clínicamente con evidencia inicial de progresión de la enfermedad permanezcan bajo tratamiento hasta que se confirme progresión de la enfermedad.

**Modificaciones al tratamiento:**

No se recomienda escalamiento o reducción de dosis. Puede ser necesario el retraso o interrupción de la dosis con base en la seguridad y tolerabilidad individual. Continuar utilizando Bavencio® en pacientes cuyas reacciones adversas se recuperaron a Grado 1 o se resolvieron.

Una guía detallada sobre el manejo de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune se describe en la sección de precauciones y advertencias.

Tabla 1. Lineamientos para la suspensión o discontinuación de Bavencio®

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Reacciones relacionadas con la perfusión	Grado 1 o Grado 2	Interrumpir o disminuir la velocidad de



		perfusión.
	Grado 3 o Grado 4	Discontinuar permanentemente.
Neumonitis	Neumonitis Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Neumonitis Grado 3 o Grado 4 o neumonitis Grado 2 recurrente.	Discontinuar permanentemente.
Hepatitis	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanino aminotransferasa (ALT) mayor a 3 y hasta 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1
	AST o ALT mayor a 5 veces ULN o bilirrubina total mayor a 3 veces ULN	Discontinuar permanentemente.
Colitis	Colitis Grado 2 o Grado 3 o diarrea	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Colitis o diarrea Grado 4 o Colitis grado 3 recurrente	Discontinuar permanentemente.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el ULN	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el ULN	Discontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, pancreatitis miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/ síndrome miasténico, síndrome de Guillain-Barré)	Para cualquiera de los siguientes: - Signos clínicos o síntomas Grado 2 o Grado 3 de cualquier reacción adversa relacionada con el sistema inmune no descrita arriba.	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Para cualquiera de los siguientes: - Reacción adversa Grado 4 que pone en riesgo la vida (excluyendo endocrinopatías controladas con terapia de reemplazo hormonal)	Discontinuar permanentemente.
	- Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune - Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas - Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o más.	

\*Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para los Eventos Adversos Versión 4.0 (NCI-CTCAE v4.03).

**Poblaciones especiales:**

**Personas de edad avanzada:**

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años).

**Población pediátrica:**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Insuficiencia renal:**

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:**

No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

**Administración:**

Bavencio® se administra durante 60 minutos como una perfusión intravenosa usando un filtro estéril, no pirogénico, de bajo contenido en proteínas, de 0.2 micrómetros, en línea o de adición. Bavencio® tiene que ser diluido ya sea con solución de cloruro de sodio al 0.9% o al 0.45% antes de la perfusión.

La perfusión de Bavencio® no debe ser administrada como un empuje intravenoso o inyección en bolo.

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Precauciones y Advertencias:**

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos.

**Neumonitis inmunitaria:**

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado  $\geq 3$  o Grado 2 recurrente.

**Hepatitis inmunitaria:**



La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado  $\geq 3$ .

#### Colitis inmunitaria:

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado  $\geq 2$  (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3.

#### Endocrinopatías inmunitarias:

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

#### Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo):

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado  $\geq 3$ .

#### Insuficiencia Suprarrenal:

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenoso o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado  $\geq 3$  seguido de una reducción gradual  $\leq 10$  mg/día se haya alcanzado.



**Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado  $\geq 3$ .**

#### **Diabetes mellitus Tipo 1:**

**Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.**

**Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado  $\geq 3$ . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.**

#### **Nefritis y disfunción renal inmunitaria:**

**Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.**

**Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado  $\leq 1$ , y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.**

#### **Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune:**

**Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, pancreatitis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, miastenia gravis/síndrome miasténico y síndrome Guillain-Barré.**

**Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4.**

#### **Reacciones relacionadas con la perfusión:**

**Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.**

**Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.**



Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado  $\geq 3$ , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Se produjeron reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibieron avelumab en estudios clínicos. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 y 4 en el 0.7% (12/1738) de los pacientes que recibieron avelumab. El 0.6% (11/1738) de los pacientes con estas reacciones adversas relacionadas con la perfusión de grado 3 o 4 recibieron corticoesteroides por vía intravenosa.

**Nuevas reacciones adversas:**

La seguridad de avelumab, ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio EMR1000070-001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio EMR1000070-003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88).

**Carcinoma de células de Merkel:**

Las reacciones adversas presentadas en la tabla 2 describen la exposición a avelumab 10mg/kg intravenoso cada 2 semanas en 88 pacientes con MCC metastásico.

**Tabla 2: Reacciones adversas de todos los grados  $\geq 10\%$  en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003**

Reacciones adversas	Avelumab (N = 88)	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)



Trastornos de la sangre y sistema linfático		
Anemia	15	10
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	23	0
Nausea	22	0
Constipación	17	1
Dolor abdominal	13	2
Vómito	13	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	38	2
Edema periférico	20	0
Herida, intoxicación y complicaciones procedimentales		
Reacción relacionada con la perfusión	15	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición		
Disminución del apetito	20	2
Disminución de peso	15	0
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	10	0
Artralgia	16	1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	14	0
Cefalea	10	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	18	0
Reacciones de la piel y tejido subcutáneo		
Eritema	14	0
Prurito	10	0
Trastornos vasculares		
Hipertensión	13	6

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las siguientes reacciones adversas ocurrieron en < del 10% de los pacientes que recibían avelumab a lo largo de los estudios clínicos o experiencia postmarketing. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

**Desórdenes cardiacos: Miocarditis\***

**Desórdenes Endocrinos: Hipotiroidismo\*, insuficiencia adrenal\*, hipertiroidismo\*, tiroiditis\*, tiroiditis autoinmune\*, insuficiencia aguda adrenocortical\*, hipotiroidismo autoinmune\*, hipopituitarismo\*.**

**Desórdenes de la vista: Uveítis\*.**

**Desórdenes Gastrointestinales: Colitis\*, colitis autoinmune\*, enterocolitis\*, pancreatitis\***

**Desórdenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia**

**Desórdenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune\*, insuficiencia Hepática aguda\*, Insuficiencia Hepática\*, Hepatitis\*.**

**Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad al medicamento, Hipersensibilidad, reacción anafiláctica, hipersensibilidad tipo I.**

**Análisis: Aumento de la Aspartato aminotransferasa (AST)\*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)\*, aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea\*, aumento de transaminasa\*.**

**Desórdenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus\*, diabetes mellitus tipo 1\*.**

**Desórdenes del tejido conectivo y musculoesquelético: Miositis\*.**

**Desórdenes del sistema nervioso: Miastenia gravis, Síndrome Miasténico, Síndrome de Guillain Barre\*.**

**Desórdenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial\*.**

**Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis\*.**

**Desórdenes de la piel y tejidos subcutáneos: erupción maculopapular\*, erupción pruriginosa\*, eritema\*, erupción generalizada\*, erupción eritematosa\*, erupción macular\*, erupción papular\*, dermatitis exfoliativa\*, eritema multiforme\*, penfigoide\*, prurito generalizado\*.**

**\*Reacciones adversas inmuno-relacionadas en base a la revisión médica.**

**Inmunogenicidad:**

**De los 1738 pacientes tratados con avelumab 10 mg/kg como perfusión intravenosa cada 2 semanas, 1627 fueron evaluables para anticuerpos antifármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en**



**los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.**

**Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto en cuanto a la indicación.**

**3.4.2.11. : DARZALEX 20 MG/ML**

Expediente : 20101895  
Radicado : 20201250693  
Fecha : 22/12/2020  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL de concentrado para solución para infusión contiene daratumumab 20,0 mg.

Forma farmacéutica: Solucion concentrada para infusion

Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones:

-En combinación con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

-En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

-En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones: (del registro)

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones

darzalex™ puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

en estudios clínicos, se reportaron rris en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con darzalex™.

La mayoría de las rris ocurrieron en la primera infusión y fueron de grado 1-2. cuatro por ciento de los pacientes tuvo una rri en más de una infusión. se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión. medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de rris antes del tratamiento con

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



DARZALEX™. interrumpir la infusión de darzalex™ por las rris de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. para pacientes con reacciones de grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. si ocurre una reacción anafiláctica o rri que pone en riesgo la vida (grado 4), descontinuar permanentemente la administración de darzalex™ e instituir el cuidado de emergencia.

Para reducir el riesgo de las rris retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de darzalex™. adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren.

#### Neutropenia/trombocitopenia

Darzalex™ puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia. monitorear el recuento de células sanguíneas completas periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. puede ser necesario retrasar la dosis de darzalex™ para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. no se recomienda reducir la dosis de darzalex™. considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de coombs indirecta)  
daratumumab se une a cd38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de coombs indirecta. la prueba de coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. la determinación de abo y el tipo de rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con darzalex™ se debe tipificar y cribar a los pacientes. en el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección interacciones). si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles abo/rhd sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

#### Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con darzalex™. el tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con darzalex™.

en los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del vhb durante el tratamiento con darzalex™ y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con darzalex™. manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo darzalex™, suspender el tratamiento con darzalex™ y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. la reanudación del tratamiento con darzalex™ en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.



## Embarazo, lactancia, efectos sobre la capacidad para conducir

### Embarazo

no existen datos en humanos o animales para evaluar el riesgo del uso de darzalex™ durante el embarazo. los anticuerpos monoclonales de la IGG1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. por lo tanto, no debe usarse darzalex™ durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con darzalex™.

### Lactancia

se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. no existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El IGG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. debido a que los riesgos de darzalex™ para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con darzalex™, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

### Fertilidad

no existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

### Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

darzalex™ tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 14 JULIO 2020 allegado mediante radicado No. 20201250693
- Información para Prescribir versión CCDS 14 JULIO 2020 allegado mediante radicado No. 20201250693

Nuevas indicaciones:

DARZALEX™ está indicado:



- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Nueva Dosificación / Grupo etario

Dosificación y administración

Vía intravenosa

DARZALEX™ debe ser administrado por un profesional de la salud, con acceso inmediato a equipos de emergencia y soporte médico adecuado para manejar las reacciones relacionadas a la infusión (RRI) si estas ocurrieran.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la infusión (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo, lenalidomida) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Terapia de combinación con carfilzomib y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa según el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX™ para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 <sup>a</sup>	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos:

La dosis recomendada es de DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX™, ver sección *Estudios clínicos*.



El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 3 es para la terapia de combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes recientemente diagnosticados aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5).

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX™ en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semanas 1 a 8	Semanal (total de 8 dosis)
	Semanas 9 a 16 <sup>a</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para quimioterapia de dosis altas y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos		
Consolidación	Semanas 1 a 8 <sup>b</sup>	Cada dos semanas (4 dosis en total)

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX™ en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es DARZALEX™ 16 mg/kg de peso corporal de DARZALEX™ administrada como una infusión intravenosa de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación (velocidad de infusión descrita en la Tabla 5):

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX™ con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)



Semanas 10 a 24 <sup>a</sup>	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad <sup>b</sup>	Cada cuatro semanas

<sup>a</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 3semanas se administra en la semana 10

<sup>b</sup> La primera dosis del esquema de dosificación cada 4semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección *Estudios clínicos* y la información de prescripción del fabricante.

#### Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX™, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX™, consultar la información para prescribir del fabricante.

#### Medicamentos concomitantes recomendados

##### Medicamentos previos a la infusión

Administrar los siguientes medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRs a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada infusión de DARZALEX™:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

##### Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente, administrada por vía intravenosa. Después de la segunda infusión, puede reducirse la dosis del corticosteroide (metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa).

##### Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada infusión de DARZALEX™. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de infusión de DARZALEX™ (ver sección Estudios clínicos).

La dexametasona se administra por vía intravenosa antes de la primera infusión de DARZALEX™ y puede considerarse la administración oral antes de las infusiones subsecuentes. No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de infusión de DARZALEX™ cuando los pacientes hayan recibido dexametasona como una premedicación.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén oral).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina oral o intravenosa o equivalente).

#### Medicamentos posteriores a la infusión

Administrar el medicamento después de la infusión para reducir el riesgo de reacciones retardadas relacionadas con la infusión, de la siguiente manera:

#### Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días después de todas las infusiones de DARZALEX™ (comenzando el día después de la infusión).

#### Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja ( $\leq 20$  mg) o equivalente el día después de la infusión de DARZALEX™.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la infusión de DARZALEX™, puede no ser necesario medicamentos adicionales después de la infusión (ver sección

Estudios clínicos).

Adicionalmente, para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRIs importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la infusión pueden ser discontinuados a discreción del médico.

#### Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

#### Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX™ no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos (ver sección Propiedades farmacocinéticas y Reacciones adversas).

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

#### Insuficiencia hepática



No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. Basado en los análisis PK de la población, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

#### Administración

DARZALEX™ es administrado como una infusión intravenosa después de la dilución con cloruro de sodio al 0.9%. Para las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.

Después de la dilución, la infusión de DARZALEX™ se debe administrar por vía intravenosa a una velocidad de infusión inicial apropiada, descrita en la Tabla 5 a continuación. El incremento escalonado de la velocidad de la infusión se debe considerar solamente en ausencia de las reacciones a la infusión.

Para facilitar la administración, la primera dosis prescrita de 16 mg/kg en la semana 1 se puede dividir en dos días consecutivos, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2, respectivamente; ver a continuación la tabla.

Para pacientes que recibieron DARZALEX™ en combinación con carfilzomib y dexametasona (DKd), la dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1 se debe dividir en dos días para minimizar el riesgo de sobre carga del volumen (ver opción 2 Tabla 5).

Tabla 5: Velocidad de infusión para la administración de DARZALEX™ (16 mg/kg)

	Volumen de dilución	Velocidad inicial (primera hora)	Incremento de la velocidad	Velocidad máxima
<b>Infusión en la semana 1</b>				
<i>Opción 1 (infusión de dosis única)</i>				
<b>Día 1 de la semana 1 (16 mg/kg)</b>	1000 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<i>Opción 2 (infusión de dosis dividida)</i>				
<b>Día 1 de la semana 1 (8 mg/kg)</b>	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<b>Día 2 de la semana 1 (8 mg/kg)</b>	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<b>Infusión en la semana 2 (16 mg/kg)<sup>b</sup></b>	500 mL	50 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora
<b>Infusiones subsecuentes<sup>c</sup> (semana 3 en adelante, 16 mg/kg)</b>	500 mL	100 mL/hora	50 mL/hora cada hora	200 mL/hora

<sup>a</sup> Considerar incrementos escalonados de la velocidad de infusión solamente en la



- ausencia de reacciones a la infusión
- b Un volumen de dilución de 500 mL para la dosis de 16 mg/kg solamente se debe usar si no se presentaron reacciones a la infusión en la semana previa. De lo contrario, usar un volumen de dilución de 1000 mL
  - c Usar una velocidad inicial modificada (100 mL/hora) para las infusiones subsiguientes (es decir, de la semana 3 en adelante) solamente si no se presentaron reacciones a la infusión durante la infusión previa. De lo contrario, continuar con las instrucciones de uso indicadas en la tabla para la velocidad de infusión en la semana 2.

#### Manejo de las reacciones relacionadas a la infusión

Administrar los medicamentos previos a la infusión para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX™

Para las RRI de cualquier grado/severidad, interrumpir inmediatamente la infusión de DARZALEX™ y manejar los síntomas.

El manejo de las RRI puede requerir además la reducción de la velocidad de infusión, o la discontinuación del tratamiento de DARZALEX™ como se describe a continuación (ver también sección Advertencias y precauciones).

- Grado 1-2 (leve a moderado): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, reanudar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la RRI. Si el paciente no experimenta ningún síntoma adicional de RRI, el escalamiento de la velocidad de infusión puede reanudarse en incrementos e intervalos según sea clínicamente apropiado hasta una velocidad máxima de 200 mL/hora (Tabla 5).
- Grado 3 (severo): Una vez resueltos los síntomas de la reacción, considerar reiniciar la infusión a no más de la mitad de la velocidad a la cual ocurrió la reacción. Si el paciente no experimenta síntomas adicionales, reanudar el escalamiento de la velocidad de infusión en incrementos e intervalos según sea apropiado (Tabla 5). Repetir el procedimiento anterior en el caso de recurrencia de síntomas de Grado 3. Discontinuar DARZALEX™ de manera permanente cuando se presente por tercera vez una reacción a la infusión de Grado 3 o mayor.
- Grado 4 (potencialmente fatal): Descontinúe de manera permanente el tratamiento con DARZALEX™.

#### Nuevas precauciones o advertencias

Reacciones relacionadas a la infusión DARZALEX™ puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión, incluyendo reacciones anafilácticas.

Monitorear a los pacientes durante el periodo posterior a la infusión.

En estudios clínicos, se reportaron RRI en aproximadamente la mitad de todos los pacientes tratados con DARZALEX™.

La mayoría de las RRI ocurrieron en la primera infusión y fueron de Grado 1-2. Cuatro por ciento de los pacientes tuvo una RRI en más de una infusión. Se han presentado reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea e hipertensión, edema laríngeo y edema pulmonar. Los signos y síntomas pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, así como escalofríos, vómito y náusea. Los síntomas menos comunes fueron sibilancia, rinitis



alérgica, pirexia, malestar en el pecho, prurito e hipotensión (ver sección Reacciones adversas). Mediar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides para reducir el riesgo de RRI antes del tratamiento con DARZALEX™. Interrumpir la infusión de DARZALEX™ por las RRI de cualquier severidad e instituir manejo médico/tratamiento de soporte según sea necesario. Para pacientes con reacciones de Grado 1, 2 o 3 reducir la velocidad de la infusión al reiniciar la infusión. Si ocurre una reacción anafiláctica o RRI que pone en riesgo la vida (Grado 4), discontinuar permanentemente la administración de DARZALEX™ e instituir el cuidado de emergencia apropiado (ver sección Dosificación y administración).

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de todas las infusiones de DARZALEX™. Adicionalmente, considerar el uso de medicamentos posteriores a la infusión (por ejemplo, corticosteroides inhalados broncodilatadores de acción corta y prolongada) para los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica para manejar las complicaciones respiratorias si éstas ocurren (ver sección Dosificación y administración).

#### Neutropenia/Trombocitopenia

DARZALEX™ puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección Reacciones adversas).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX™ para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta) Daratumumab se une a CD38 encontrada en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba de Coombs indirecta. La prueba de Coombs indirecta positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última infusión de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX™ se debe tipificar y cribar a los pacientes.

En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección Interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

#### Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con DARZALEX™. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX™.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con



DARZALEX™ y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX™. Manejar a los pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX™, suspender el tratamiento con DARZALEX™ y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX™ en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

#### Embarazo, Lactancia y Fertilidad Embarazo

No existen datos en humanos o animales para

evaluar el riesgo del uso de DARZALEX™ durante el embarazo. Los anticuerpos monoclonales de la IgG1 son conocidos por cruzar la placenta después del primer trimestre del embarazo. Por lo tanto, no debe usarse DARZALEX™ durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio del tratamiento para la mujer sopesa los riesgos potenciales para el feto. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

Para evitar la exposición al feto, las mujeres con potencial reproductivo deben usar anticonceptivos efectivos durante y por 3 meses después de la culminación del tratamiento con DARZALEX™.

#### Lactancia

Se desconoce si daratumumab es excretado en la leche humana o animal o si afecta la producción de la leche. No existen estudios para evaluar el efecto de daratumumab en el infante lactante.

El IgG materno es excretado en la leche humana, pero no ingresa a las circulaciones neonatales y de los infantes en cantidades sustanciales ya que estos son degradados en el tracto gastrointestinal y no son absorbidos. Debido a que los riesgos de DARZALEX™ para el infante a partir de la ingestión oral son desconocidos, se debe tomar una decisión de discontinuar la lactancia, o discontinuar la terapia con DARZALEX™, tomando en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

#### Fertilidad

No existen datos disponibles para determinar los efectos potenciales de daratumumab en la fertilidad masculina o femenina.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

DARZALEX™ tiene influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas. Sin embargo, se ha reportado fatiga en pacientes que toman daratumumab y esto se debe considerar al conducir o utilizar máquinas.

#### Nuevas Reacciones Adversas

#### Reacciones Adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ (16 mg/kg) en 2459 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 2303 pacientes que recibieron DARZALEX™ en combinación con regímenes base y 156 pacientes que recibieron DARZALEX™ como monoterapia.

#### Mieloma múltiple diagnosticado recientemente

##### Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona (DRd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 25.3 meses (intervalo: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 21.3 meses (intervalo: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3008). Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron reacciones a la infusión, diarrea, estreñimiento, náusea, edema periférico, fatiga, dolor de espalda, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, neumonía, disminución del apetito, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, disnea y tos. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd fueron deshidratación (2% para DRd frente a < 1% para Rd), bronquitis (4% para DRd frente a 2% para Rd) y neumonía (15% para DRd frente a 8% para Rd).

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3008\*

Sistema de clasificación de órganos	DRd (N=364)			Rd (N=365)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas	41	2	<1	0	0	0
de infusión <sup>a</sup>						
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	57	7	0	46	4	0
Estreñimiento	41	1	<1	36	<1	0
Náusea	32	1	0	23	1	0
Vómito	17	1	0	12	<1	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Edema periférico <sup>b</sup>	41	2	0	33	1	0
Fatiga	40	8	0	28	4	0
Dolor de espalda	34	3	<1	26	3	<1
Astenia	32	4	0	25	3	<1
Pirexia	23	2	0	18	2	0
Escalofríos	13	0	0	2	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>c</sup>	52	2	<1	36	2	<1



Bronquitis <sup>d</sup>	29	3	0	21	1	0
Neumonía <sup>e</sup>	26	14	1	14	7	1
Infección del tracto urinario	18	2	0	10	2	0
<b>Trastornos del metabolismo y la nutrición</b>						
Disminución del apetito	22	1	0	15	<1	<1
Hiper glucemia	14	6	1	8	3	1
Hipocalcemia	14	1	<1	9	1	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Espasmos musculares	29	1	0	22	1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía sensorial periférica	24	1	0	15	0	0
Dolor de cabeza	19	1	0	11	0	0
Parestesia	16	0	0	8	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Disnea <sup>f</sup>	32	3	<1	20	1	0
Tos <sup>g</sup>	30	<1	0	18	0	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión <sup>h</sup>	13	6	<1	7	4	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión; ver la sección *Reacciones relacionadas a la infusión* a continuación.

<sup>b</sup> Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, edema periférico, hinchazón periférica.

<sup>c</sup> Sinusitis aguda, rinitis bacteriana, laringitis, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tractorespiratorio superior.

<sup>d</sup> Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

<sup>e</sup> Neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, infección pulmonar, infección por *pneumocystis jirovecii*, neumonía por *pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía neumocócica, neumonía viral, micosis pulmonar.

<sup>f</sup> Disnea, disnea de esfuerzo.

<sup>g</sup> Tos, tos productiva.

<sup>h</sup> Incremento de la presión arterial, hipertensión.

\*Nota: Las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y con al menos una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd están en la lista.

Las toxicidades relacionadas con el análisis hematológico de laboratorio fueron excluidas y reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 7: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3008



	DRd (N=364) %			Rd (N=365) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	13	0	57	24	0
Trombocitopenia	67	6	3	58	7	4
Leucopenia	90	30	5	82	20	4
Neutropenia	91	39	17	77	28	11
Linfopenia	84	41	11	75	36	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento combinado con bortezomib, melfalán y prednisona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 14.7 meses (intervalo: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab, bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP) y una mediana de duración del tratamiento de 12 meses (intervalo: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo de VMP en un estudio controlado con activo de fase 3, (Estudio MMY3007). Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron reacciones a la infusión, infección del tracto respiratorio superior y edema periférico. Las reacciones adversas graves con al menos una incidencia mayor al 2% en el grupo de D-VMP en comparación con el grupo de VMP fueron neumonía (11% para D-VMP frente a 4% para VMP), infección del tracto respiratorio superior (5% para D-VMP frente a 1% para VMP) y edema pulmonar (2% para D-VMP frente a 0% para VMP).

Tabla 8: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3007\*

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=346)			VMP (N=354)		
	Cualquier	Grado 3	Grado 4	Cualquier	Grado 3	Grado 4
	Grado	(%)	(%)	Grado	(%)	(%)
	(%)			(%)		
Reacciones de la infusión <sup>a</sup>	28	4	1	0	0	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Edema periférico <sup>b</sup>	21	1	< 1	14	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	48	5	0	28	3	0
Neumonía <sup>b</sup>	16	12	< 1	6	5	< 1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>b</sup>	16	< 1	0	8	< 1	0
Disnea <sup>b</sup>	13	2	1	5	1	0
Edema pulmonar <sup>b</sup>	2	1	< 1	< 1	< 1	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión <sup>b</sup>	10	4	< 1	3	2	0

Clave: D=daratumumab, VMP=bortezomib-melfalán-prednisona.

a La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación.

b Indica el agrupamiento de los términos preferidos

\*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de D-VMP.

Adicionalmente, se describen las reacciones adversas graves si se presentaron por lo



menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo D-VMP en comparación con el grupo VMP.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 9: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3007

	D-VMP (N=346) %			VMP (N=354) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	47	18	0	50	21	0
Trombocitopenia	88	27	11	88	26	16
Neutropenia	86	34	10	87	32	11
Linfopenia	85	46	12	83	44	9

Clave: D=Daratumumab, VMP=Bortezomib-melfalán- prednisone

Tratamiento combinado con bortezomib, talidomida y dexametasona (DVTd)

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ hasta el día 100 después del trasplante en un estudio controlado con activo de fase 3, Estudio MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 (intervalo: 7.0 a 12.0) meses para el grupo de DVTd y 8.7 (intervalo: 6.4 a 11.5) meses para el grupo de VTd. Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) fueron reacciones a la infusión, náusea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y bronquitis. Las reacciones adversas graves con una incidencia 2% mayor en el grupo de DVTd en comparación con el grupo de VTd fueron bronquitis (2% para DVTd frente a < 1% para VTd) y neumonía (6% para DVTd frente a 4% para VTd).

Tabla 10: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3006\*

Sistema de clasificación de órganos	DVTd (N=536)			VTd (N=538)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones adversas						
Reacciones de la infusión <sup>a</sup>	35	3	< 1	0	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náusea	30	4	0	24	2	< 1
Vómitos	16	2	0	10	2	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Pirexia	26	2	< 1	21	2	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	27	1	0	17	1	0

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Bronquitis <sup>c</sup>	20	1	0	13	1	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>d</sup>	17	0	0	9	0	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión	10	4	0	5	2	0

Clave: D=daratumumab, VTd=bortezomib-talidomida- dexametasona.

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación.

<sup>b</sup> Laringitis, laringitis viral, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincicial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

<sup>c</sup> Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis crónica, bronquitis por virus sincicial respiratorio, traqueobronquitis.

<sup>d</sup> Tos, tos productiva

\* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y por lo menos con una frecuencia 5% mayor en el grupo de DVTd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 11: Anomalías en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3006

	DVTd (N=536) %			VTd (N=538) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	36	4	0	35	5	0
Trombocitopenia	81	9	5	58	8	3
Leucopenia	82	14	10	57	6	9
Neutropenia	63	19	14	41	10	9
Linfopenia	95	44	15	91	37	10

Clave: D=Daratumumab, VTd=Bortezomib-talidomida- dexametasona

Mieloma múltiple recidivante/refractario

Tratamiento combinado con lenalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la exposición a DARZALEX™ durante una mediana de duración del tratamiento de 13.1 meses (intervalo: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (DRd) y una mediana de duración del tratamiento de 12.3 meses (intervalo: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida -dexametasona (Rd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3003). Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones a la infusión, diarrea, náusea, fatiga, pirexia, infección de las vías respiratorias superiores, espasmos musculares, tos y disnea. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección de las vías respiratorias superiores, influenza y



pirexia. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=19) de los pacientes en el grupo de DRd frente al 8% (n=22) en el grupo de Rd.

Tabla 12: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3003\*

Sistema de clasificación	DRd (N=283)			Rd (N=281)		
	Cualq	Grado	Grado	Cualq	Gra	Grado
<b>de órganos</b>		o 3	4 (%)	uier	do 3	4 (%)
Reacción adversa	<b>Grado</b>	(%)		<b>Grado</b>	(%)	
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	48	5	0	0	0	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	43	5	0	25	3	0
Náusea	24	1	0	14	0	0
Vómito	17	1	0	5	1	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>						
Fatiga	35	6	< 1	28	2	0
Pirexia	20	2	0	11	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Influenza	7	3	0	5	1	0
Neumonía <sup>b</sup>	19	10	2	15	7	2
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	65	6	< 1	51	4	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Espasmos musculares	26	1	0	19	2	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	13	0	0	7	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>b</sup>	30	0	0	15	0	0
Disnea	21	3	< 1	12	1	0

Clave: D=daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión, ver la sección Reacciones relacionadas a la Infusión a continuación.

<sup>b</sup> Indica el agrupamiento de los términos preferidos

\* Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DRd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DRd en comparación con el grupo de Rd. Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento a partir de la línea de base se describen en la siguiente tabla.

Tabla 13: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento



	Estudio MMY3003					
	DRd (N=283) %			Rd (N=281) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	52	13	0	57	19	0
Trombocitopenia	73	7	6	67	10	5
Neutropenia	92	36	17	87	32	8
Linfopenia	95	42	10	87	32	6

Clave: D=Daratumumab, Rd=lenalidomida-dexametasona.

Tratamiento en combinación con bortezomib y dexametasona Las reacciones adversas descritas a continuación en reflejan la exposición a DARZALEX™ para una mediana de duración del tratamiento de 6.5 meses (intervalo: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (DVd) y una mediana de duración del tratamiento de 5.2 meses (intervalo: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3004). Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) fueron reacciones a la infusión, diarrea, edema periférico, infección de las vías respiratorias superiores, neuropatía sensorial periférica, tos y disnea. Las reacciones adversas graves incluyeron diarrea, infección de las vías respiratorias superiores y fibrilación atrial. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 7% (n=18) de los pacientes en el grupo de DVd frente al 9% (n=22) en el grupo de Vd.

Tabla 14: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY3004\*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DVd (N=243)			Vd (N=237)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	45	9	0	0	0	0
<b>Trastornos cardiacos</b>						
Fibrilación atrial	5	1	1	2	1	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	32	3	< 1	22	1	0
Vómito	11	0	0	4	0	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>						
Edema periférico <sup>b</sup>	22	1	0	13	0	0
Pirexia	16	1	0	11	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección de vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	44	6	0	30	3	< 1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía sensorial periférica	47	5	0	38	6	< 1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>						
Tos <sup>b</sup>	27	0	0	14	0	0
Disnea <sup>b</sup>	21	4	0	11	1	0

Clave: D=daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona.

<sup>a</sup> La reacción a la infusión incluye términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la infusión a continuación



<sup>b</sup> Indica el agrupamiento de términos preferidos

\*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y por lo menos con una frecuencia mayor al 5% en el grupo de DVd. Adicionalmente, se describen los eventos adversos graves si se presentaron por lo menos con una incidencia mayor al 2% en el grupo de DVd en comparación con el grupo de Rd.

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.

Tabla 15: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento

	Estudio MMY3004					
	DVd (N=243) %			Vd (N=237) %		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	48	13	0	56	14	0
Trombocitopenia	90	28	19	85	22	13
Neutropenia	58	12	3	40	5	<1
Linfopenia	89	41	7	81	24	3

Clave: D=Daratumumab, Vd=bortezomib-dexametasona

Tratamiento en combinación con carfilzomib y dexametasona (20/56 mg/m<sup>2</sup>) dos veces a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX™ para una mediana de duración del tratamiento de 16.1 meses (rango: 0.1 a 23.7 meses) para el grupo de daratumumab-carfilzomib-dexametasona (DKd) y una mediana de duración del tratamiento de 9.3 meses (rango: 0.1 a 22.4 meses) para el grupo de carfilzomib-dexametasona (Kd) en un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio 20160275). Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron reacciones a la infusión, diarrea, fatiga, infección del tracto respiratorio superior y neumonía. Las reacciones adversas graves con una incidencia de 2% mayor en el grupo de DKd en comparación con el grupo de Kd fueron neumonía (14% con DKd frente al 11% con Kd), sepsis (6% con DKd frente al 3% con Kd), influenza (4% con DKd frente al 1% con Kd), pirexia (4% con DKd frente al 2% con Kd), bronquitis (2% con DKd frente al 0% con Kd) y diarrea (2% con DKd frente al 0% con Kd). Los eventos fatales dentro de 30 días después de la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 10% de todos los pacientes tratados con DKd frente al 5% de pacientes tratados con Kd y la causa más frecuente fue la infección. Dentro del grupo de DKd, ocurrieron eventos fatales en 14% de los pacientes  $\geq 65$  años y 6% de los pacientes < 65 años (ver sección Infecciones, Otras poblaciones especiales a continuación).

Los términos relacionados con la reacción a la infusión previamente especificada que ocurrieron en la misma fecha o en la siguiente fecha de cualquier dosificación de daratumumab fue 18% en el grupo de DKd y en la misma fecha o en la siguiente fecha de la primera dosificación de daratumumab fue 12% en el grupo de DKd. Los términos relacionados a la reacción a la infusión que ocurrieron en la misma fecha de cualquier dosificación de carfilzomib fue 41% en el grupo de DKd en comparación con 28% en el grupo de Kd y en la misma fecha de la primera dosificación de carfilzomib fue 13% en



el grupo de DKd en comparación al 1% en el grupo de Kd.

Tabla 16: Reacciones adversas reportadas en el estudio 20160275\*

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	31	4	0	14	1	0
Náuseas	18	0	0	13	1	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>						
Fatiga	24	7	<1	18	5	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior <sup>a</sup>	51	6	<1	39	4	0
Neumonía <sup>a,b</sup>	22	12	3	16	10	1
Bronquitis <sup>c</sup>	19	3	0	12	1	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor de espalda	16	2	0	10	1	1
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	18	4	0	11	2	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib- dexametasona

<sup>a</sup> Sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, tonsilitis, traqueítis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, infección viral del tracto respiratorio superior

<sup>b</sup> Neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía micoplasmática, neumonía viral sincitial respiratoria, neumonía viral

<sup>c</sup> Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral, traqueobronquitis.

\*Nota: Se describen las reacciones adversas que ocurrieron en  $\geq 10\%$  de los pacientes y con al menos una frecuencia 5% mayor en el grupo de DKd. Se excluyeron las toxicidades relacionadas a los análisis hematológicos de laboratorio y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 17: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio 20160275



	DKd (N=308) %			Kd (N=153) %		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	61	9	0	69	11	0
Trombocitopenia	77	15	4	58	7	3
Leucopenia	66	17	1	59	8	1
Neutropenia	46	9	1	35	7	1
Linfopenia	89	48	8	71	31	4

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib- dexametasona.

Tratamiento en combinación con carfilzomib (20/70mg/m<sup>2</sup>) y dexametasona una vez a la semana

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla muestran la exposición a DARZALEX™, carfilzomib y dexametasona (DKd) para una mediana de duración del tratamiento de 19.8 meses (rango: 0.3 a 34.5 meses) en el Estudio MMY1001. Los eventos fatales dentro de 30 días desde la culminación del tratamiento, independientemente de la causalidad, se reportaron en 4% de todos los pacientes tratados con DKd.

Tabla 18: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	44	2	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Náuseas	42	1	0
Diarrea	38	2	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración</b>			
Fatiga	16	4	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Infección del tracto respiratorio superior <sup>b</sup>	69	5	0
Bronquitis <sup>c</sup>	20	0	0
Neumonía <sup>d</sup>	12	5	2
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Dolor de espalda	25	0	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Insomnio	33	5	0

Clave: D=Daratumumab; Kd=carfilzomib- dexametasona

<sup>a</sup> Incluye términos determinados mediante investigadores que se van a relacionar a la infusión

<sup>b</sup> Sinusitis aguda, infección por metaneumovirus, nasofaringitis, faringitis, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

<sup>c</sup> Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis viral

<sup>d</sup> Aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía por haemophilus

Las anormalidades de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen a continuación.

Tabla 19: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes del tratamiento en el Estudio MMY1001



	DKd (N=85)%		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Anemia	60	19	0
Trombocitopenia	85	22	11
Leucopenia	75	27	2
Neutropenia	64	19	1
Linfopenia	89	40	15

Clave: D=Daratumumab, Kd= carfilzomib- dexametasona.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas en la tabla a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ y pomalidomida (DPd) para una mediana de duración del tratamiento de 6 meses (intervalo: 0.03 a 16.9 meses) en el Estudio MMY1001. Las reacciones adversas produjeron la discontinuación del 13% de los pacientes.

Tabla 20: Reacciones adversas reportadas en el Estudio MMY1001

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Estudio MMY1001		
	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones a la infusión <sup>a</sup>	50	4	0
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Fibrilación atrial	7	1	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Diarrea	38	3	0
Náusea	30	0	0
Vómito	21	2	0
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>			
Fatiga	50	10	0
Edema periférico <sup>b</sup>	17	4	0
Pirexia	25	1	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Influenza	5	3	0
Neumonía <sup>p</sup>	15	8	2
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>b</sup>	50	4	1
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Espasmos musculares	26	1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Dolor de cabeza	17	0	0
Neuropatía sensorial periférica	8	2	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Tos <sup>b</sup>	43	1	0
Disnea <sup>b</sup>	33	6	1

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida-dexametasona

<sup>a</sup> Las reacciones a la infusión incluyen términos determinados por los investigadores relacionados con la infusión; ver la sección Reacciones relacionadas a la Infusión a continuación

<sup>b</sup> Indica un agrupamiento de los términos preferidos

Las toxicidades relacionadas con análisis hematológicos de laboratorio fueron excluidas y se reportaron por separado en la siguiente tabla.

Las anomalías de los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento se describen en la siguiente tabla.



Tabla 21: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (Estudio MMY1001)

	DPd (N=103)		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	57	30	0
Trombocitopenia	75	10	10
Neutropenia	95	36	46
Linfopenia	94	45	26

Clave: D=Daratumumab, Pd=pomalidomida- dexametasona.  
Monoterapia

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a DARZALEX™ en tres estudios clínicos abiertos agrupados que incluyeron 156 pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario tratados con DARZALEX™ a 16 mg/kg. La mediana de la duración del tratamiento con DARZALEX™ fue de 3.3 meses, siendo la duración máxima del tratamiento de 14.2 meses. Las reacciones adversas que ocurrieron a una tasa de  $\geq 10\%$  se presentan en la siguiente tabla. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia ( $\geq 20\%$ ) fueron RRIs, fatiga, náusea, dolor de espalda, anemia, neutropenia y trombocitopenia. Cuatro por ciento de los pacientes discontinuó el tratamiento con DARZALEX™ debido a las reacciones adversas, ninguna de las cuales fue considerado relacionada con el fármaco.

Las frecuencias son definidas como muy común ( $\geq 1/10$ ), común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco común ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ) y muy rara ( $< 1/10000$ ).  
Tabla 22: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con 16 mg/kg de DARZALEX™

Sistema de clasificación de órganos	Reacción Adversa	Frecuencia (todos los Grados)	Incidencia (%)	
			Todos los Grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores	Muy Común	17	1*
	Nasofaringitis		12	0
	Neumonía **		10	6*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Común	25	17*
	Neutropenia		22	12
	Trombocitopenia		20	14
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito	Muy Común	15	1*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Muy Común	14	0
	Náuseas		21	0

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea	Muy Común	15	0
	Estreñimiento	Común	14	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	Dolor de espalda	Muy Común	20	2*
	Artralgia		16	0
	Dolor en la extremidad		15	1*
	Dolor de pecho musculoesquelético		10	1*
<b>Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración</b>	Fatiga	Muy Común	37	2*
	Pirexia		17	1*
<b>Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento</b>	Reacción relacionada con la infusión ***	Muy Común	51	4*

\* Sin Grado 4

\*\* Neumonía también incluye los términos neumonía estreptocócica y neumonía lobar.

\*\*\* Las reacciones relacionadas a la infusión incluyen, pero no están limitadas a los siguientes términos de reacciones adversas múltiples: congestión nasal, tos, escalofríos, rinitis alérgica, irritación de garganta, disnea, náusea (todas  $\geq 5\%$ ), broncoespasmo (2.6%), hipertensión (1.9%) e hipoxia (1.3%).

#### Reacciones relacionadas a la infusión

En estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=2066) la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier Grado fue de 37% con la primera infusión (16 mg/kg, semana 1) de

DARZALEX™, de 2% con la infusión de la semana 2 y el 6% de forma acumulativa con las infusiones subsecuentes. Menos de 1% de los pacientes presentaron una reacción a la infusión Grado 3/4 en la semana 2 o con infusiones subsecuentes.

La mediana del tiempo para el comienzo de una reacción fue 1.5 horas (intervalo: 0 a 72.8 horas). La incidencia de modificaciones de la infusión debidas a reacciones fue de 36%. La mediana de duración de la infusión de 16 mg/kg para la 1ra, 2da e infusiones subsecuentes fue aproximadamente 7, 4 y 3 horas respectivamente.

Las reacciones severas relacionadas a la infusión incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la infusión incluyeron congestión nasal, tos, escalofrío, irritación en garganta, vómito y náusea.

Cuando se interrumpió la dosificación de DARZALEX™ en el contexto del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (Estudio MMY3006) durante una mediana de 3.75 (intervalo: 2.4; 6.9) meses, al reiniciar DARZALEX™ la incidencia de RRI fue 11% en la primera infusión después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La velocidad de infusión/volumen de dilución utilizado en la



reiniciación fue el utilizado para la última infusión de DARZALEX™ antes de la interrupción debida al trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las RRI que ocurrieron al reiniciar DARZALEX™ después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos fueron consistentes en términos de síntomas y severidad (Grado 3/4:<1%) con aquellos reportadas en estudios previos en la semana 2 o infusiones subsecuentes.

En el estudio MMY1001, a los pacientes que recibieron el tratamiento en combinación con daratumumab (n=97) se les administró la primera dosis de 16 mg/kg de daratumumab en la semana 1, dividida en dos días, es decir, 8 mg/kg en el día 1 y 2 respectivamente. La incidencia de cualquier reacción relacionada con la infusión de cualquier grado fue 42%, 36% de los pacientes experimentaron reacciones relacionadas a la infusión en el día 1 de la semana 1; 4% en el día 2 de la semana 1, y 8% con las infusiones subsecuentes. La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue 1.8 horas (intervalo: 0.1 a 5.4 horas). La incidencia de interrupciones de infusión debido a las reacciones fue 30%. La mediana de las duraciones de las infusiones fue 4.2 horas en el día 1 de la semana 1, 4.2 horas en el día 2 de la semana 1 y de 3.4 horas en las infusiones subsecuentes.

#### Infecciones

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes recidivantes/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%;

DKda: 36%, Kda: 27%; DKdb: 21%.

<sup>a</sup> Donde 20/56 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

<sup>b</sup> Donde 20/70 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%, DRd: 32%, Rd: 23%, DVTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En los estudios controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento debido a infecciones ocurrieron en el 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con terapia combinada con DARZALEX™, se reportaron infecciones fatales (Grado 5) como se describe a continuación: Estudios de pacientes recidivantes/refractarios:

DVd: 1%, Vd: 2%; DRd: 2%, Rd: 1%; DPd: 2%; Dkda: 5%, Kda: 3%; DKdb: 0%.

<sup>a</sup> Donde 20/56 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib se administró dos veces a la semana.

<sup>b</sup> Donde 20/70 mg/m<sup>2</sup> de carfilzomib se administró una vez a la semana.

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%, DRd: 2%, Rd: 2%, DVTd: 0%, VTd: 0%.

#### Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 23.

Tabla 23: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados daratumumab en estudios clínicos

<b>Sistema de clasificación de órganos</b> <b>Reacción adversa (%)</b>
---

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Infecciones e infestaciones</b>
<b>Infección por citomegalovirus<sup>a</sup> (1%)</b>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>
<b>Pancreatitis<sup>b</sup> (1%)</b>

<sup>a</sup> Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

<sup>b</sup> Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa.

#### Otras poblaciones especiales

De los 2459 pacientes que recibieron DARZALEX™ a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a 75 años y el 15% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basado en la edad. La incidencia de reacciones adversas graves fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas, Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple recidivante y refractario (n = 1213), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son candidatos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n = 710), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue la neumonía.

#### Datos post-comercialización

Las reacciones adversas identificadas durante la experiencia post-comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 23. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy común	≥ 1/10
Común	≥ 1/100 a <1/10
Poco común	≥1/1000 a <1/100
Raro	≥ 1/10000 a <1/1000
Muy raro	<1/10000,

incluyendo reportes aislados

Desconocido La frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles.

En la Tabla 24, las reacciones adversas se describen por categoría de frecuencia a base a las tasas de reportes espontáneas.

Tabla 24: Reacciones adversas post- comercialización identificadas con daratumumab

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Categoría de frecuencia en base a la tasa de los reportes espontáneos</b>
Reacción adversa	

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos del sistema inmune</b>	Raro
Reacciones anafilácticas	
Infecciones e infestaciones	Raro
Reactivación del virus de la hepatitis B	

Nuevas interacciones

Interacciones

No se han realizado estudios de interacción fármaco- fármaco.

Evaluaciones de farmacocinética clínica de daratumumab en combinación con lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, carfilzomib y dexametasona no indicaron interacción fármaco- fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX™ sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotreitól (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab, considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa (ver sección Estudios clínicos).

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la ampliación de indicaciones así:

**En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.**

**En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.**

**En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.**

En relación con la indicación “en combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o carfilzomib y dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo”, la Sala aclara que el interesado presentó un trámite independiente y se en espera de la respuesta a auto para justificar la asociación con carfilzomib y dexametasona.

Por tanto, el interesado debe allegar la posología, información para prescribir e inserto ajustados al presente concepto.

#### **3.4.2.12. TREMFYA**

Expediente : 20123370  
Radicado : 20191250162 / 20201195935 / 20201218863  
Fecha : 23/11/2020  
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada mL contiene 100 mg de Guselkumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes infecciones activas clínicamente importantes (p. Ej., tuberculosis activa)

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Tremfya™ puede aumentar el riesgo de infección. En ensayos clínicos ocurrieron infecciones en 23% de los sujetos del grupo Tremfya™ versus 21% de los sujetos en el grupo placebo durante 16 semanas de tratamiento. La tasa de infecciones serias para el grupo Tremfya™ y el grupo placebo fue  $\leq 0.2\%$ . El tratamiento con Tremfya™ no se debe



iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Instruir a los pacientes tratados con Tremfya™ para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitoree cercanamente al paciente y suspenda Tremfya™ hasta que la infección remita.

#### Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados simultáneamente con Tremfya™ y profilaxis apropiada de la TB no desarrollaron TB. Evalúe los pacientes para infección de TB antes de iniciar el tratamiento con Tremfya™. Inicie el tratamiento de la TB latente antes de administrar Tremfya™. Los pacientes que reciben Tremfya™ deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administre Tremfya™ a pacientes con infección de TB activa. Considere la terapia antituberculosa antes de iniciar Tremfya™ en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

#### Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con Tremfya™, considere la posibilidad de completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con los lineamientos de inmunización actuales.

Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con Tremfya™. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010254 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte numeral 3.4.2.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 11 Septiembre 2019 allegado mediante radicado No. 20201195935
- Información para Prescribir versión CCDS 11 Septiembre 2019 allegado mediante radicado No. 20201195935

#### Nuevas indicaciones:

Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas de moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

TREMFYA®, solo o en combinación con metotrexato (MTX) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).



Nueva dosificación:

Dosificación y Administración

Dosis - Adultos ( $\geq 18$  años)

TREMFYA<sup>®</sup> se administra por inyección subcutánea.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de TREMFYA<sup>®</sup> es 100 mg administrados en inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Artritis psoriásica

TREMFYA<sup>®</sup> debe administrarse utilizando un régimen de dosificación de:

- 100 mg en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas, o
- 100 mg en la semana 0 y posteriormente cada 4 semanas.

TREMFYA<sup>®</sup> puede administrarse solo o en combinación con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional (csDMARD, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, metotrexato).

Consideraciones generales para la administración

TREMFYA<sup>®</sup> está diseñado para utilizarse bajo la guía y supervisión de un médico. TREMFYA<sup>®</sup> puede ser administrado por un profesional de la salud o un paciente puede autoinyectarse después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea.

Las instrucciones completas para la administración de TREMFYA<sup>®</sup> se indican en la sección "Instrucciones de uso, manipulación y eliminación". Se debe inyectar la cantidad total de TREMFYA<sup>®</sup> de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la presente información para prescribir.

Cambio a partir de otros productos biológicos a TREMFYA<sup>®</sup>

Se ha demostrado que TREMFYA<sup>®</sup> es seguro y efectivo en pacientes con psoriasis en placas con una respuesta inadecuada a ustekinumab o adalimumab. Al cambiar al tratamiento con TREMFYA<sup>®</sup> a los pacientes con psoriasis, administrar TREMFYA<sup>®</sup> en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas.

Poblaciones especiales

Pediatría (< 18 años de edad)

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de TREMFYA<sup>®</sup> en pacientes pediátricos; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Ancianos ( $\geq 65$  años de edad)

De los 3940 pacientes con psoriasis en placas y artritis psoriásica expuestos a TREMFYA<sup>®</sup> en ensayos clínicos de fase 2 y fase 3, un total de 239 pacientes tenían  $\geq 65$  años y 19



pacientes tenían  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre pacientes ancianos y jóvenes que recibieron TREMFYA<sup>®</sup> en los estudios clínicos. Sin embargo, el número de pacientes  $\geq 65$  años no fue suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

#### Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos de TREMFYA<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos de TREMFYA<sup>®</sup> en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Nuevas precauciones o advertencias:

##### Advertencias y precauciones

##### Infecciones

TREMFYA<sup>®</sup> puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento con TREMFYA<sup>®</sup> no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Se han observado infecciones en ensayos clínicos en psoriasis en placas (23% frente a 21% para el placebo;  $\leq 0.2\%$  de infecciones graves en ambos grupos) y artritis psoriásica (21% en el grupo de TREMFYA<sup>®</sup> y en el grupo de placebo;  $\leq 0.8\%$  de infecciones graves en ambos grupos).

Instruir a los pacientes tratados con TREMFYA<sup>®</sup> para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitorear cercanamente al paciente y discontinuar TREMFYA<sup>®</sup> hasta que la infección remita.

#### Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados concomitantemente con TREMFYA<sup>®</sup> y profilaxis apropiada contra la TB no desarrollaron TB. Evaluar a los pacientes para detectar infección por TB antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA<sup>®</sup>. Iniciar el tratamiento de la TB latente antes de administrar TREMFYA<sup>®</sup>. Los pacientes que reciben TREMFYA<sup>®</sup> deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administrar TREMFYA<sup>®</sup> a pacientes con infección por TB activa. Considerar la terapia antituberculosa antes de iniciar TREMFYA<sup>®</sup> en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

#### Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con TREMFYA<sup>®</sup>, considerar completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con las guías actuales de inmunización. Evitar el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con TREMFYA<sup>®</sup>. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas.



## Reacciones de hipersensibilidad

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves en la fase posterior a la comercialización. Algunos casos se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe discontinuar de inmediato la administración de TREMFYA® y se debe instaurar la terapia adecuada.

Nuevas reacciones adversas:

## Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que razonablemente se consideraron asociados causalmente con el uso de TREMFYA® en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre el evento adverso. Una relación causal con guselkumab no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

## Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y artritis psoriásica

El perfil de seguridad de TREMFYA® se basa en los datos de los estudios de fase 2 (PSO2001, PSA2001) y fase 3 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2) en 3940 sujetos, incluyendo 2711 con psoriasis en placas y 1229 sujetos con artritis psoriásica. La duración de la exposición a TREMFYA® se presenta en la tabla 1.

Tabla 1: Exposición a largo plazo a TREMFYA® en los estudios de fase 2 y fase 3

Duración de la exposición	Número de sujetos
≥ 1 año	2843 <sup>a</sup>
≥ 2 años	1516 <sup>b</sup>
≥ 3 años	692 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Estudios de psoriasis en placas y artritis psoriásica

<sup>b</sup> Estudios de psoriasis en placas

## Reacciones adversas

Las reacciones adversas a TREMFYA® se presentan en la tabla 2. La frecuencia de las reacciones adversas se basó en las que ocurrieron durante los períodos controlados con placebo de los estudios en psoriasis (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) y artritis psoriásica (DISCOVER 1 y DISCOVER 2). En general, el perfil de seguridad fue generalmente similar entre las dosis y las indicaciones. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro del sistema de clasificación de órganos designados en orden de frecuencia decreciente, utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100; <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1000; <1/100)
Raras	(≥1/10000; <1/1000)

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios clínicos



Infecciones e infestaciones	Muy frecuente: infecciones en el tracto respiratorio Poco frecuente: infecciones por herpes simple, infecciones por tiña, gastroenteritis
Investigaciones	Frecuente: transaminasas incrementadas Poco frecuente: disminución del recuento de neutrófilos
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente: dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente: artralgia
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Frecuente: eritema en el lugar de la inyección Poco frecuente: dolor en el lugar de la inyección

### Gastroenteritis

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2, durante el período controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo tratado con TREMFYA® (1.1%) que en el grupo del placebo (0.7%). Los eventos adversos de gastroenteritis no fueron graves y no conllevaron a la discontinuación de TREMFYA® hasta la semana 48.

### Reacciones en el lugar de la inyección

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2 hasta la semana 48, el 0.7% de las inyecciones de TREMFYA® y el 0.3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el lugar de la inyección y dolor en el lugar de la inyección fueron todos de intensidad leve a moderada, ninguno fue grave y ninguno conllevó a la discontinuación de TREMFYA®.

### Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥	1/10
Frecuentes	≥	1/100 y <1/10
Poco frecuentes	≥	1/1000 y <1/100
Raras	≥	1/10000 y <1/1000
Muy raro	<	1/10000, incluyendo los reportes aislados
Desconocido	No se puede estimar a partir de los datos disponibles	

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con guselkumab

Sistema de clasificación de Órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos con TREMFYA®
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Erupción	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente

Nuevas interacciones:

Interacciones

Interacciones con sustratos del CYP450

Aunque la actividad de las enzimas del CYP450 puede estar alteradas por el aumento de los niveles de ciertas citocinas (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , interferón) durante la inflamación crónica, un estudio in vitro utilizando hepatocitos humanos demostró que la IL-23 no alteró la expresión o la actividad de las enzimas múltiples del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4).

En un estudio en fase 1 de sujetos con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas ( $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{inf}$ ) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no fueron clínicamente relevantes (ver sección Propiedades farmacocinéticas), lo que indica que son improbables las interacciones farmacológicas entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario ajustar de dosis cuando se coadministra guselkumab y los sustratos del CYP450.

Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras que un paciente es sometido a la terapia con TREMFYA<sup>®</sup>.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte numeral 3.4.2.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

**Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas de moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.**

**TREMFYA<sup>®</sup>, solo o en combinación con metotrexato (MTX) está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa que han tenido una respuesta inadecuada o que son intolerantes a medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, por sus siglas en inglés).**

Nueva dosificación:

**Dosificación y Administración**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Dosis - Adultos ( $\geq 18$ años)

TREMFYA<sup>®</sup> se administra por inyección subcutánea.

### Psoriasis en placas

La dosis recomendada de TREMFYA<sup>®</sup> es 100 mg administrados en inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas.

### Artritis psoriásica

TREMFYA<sup>®</sup> debe administrarse utilizando un régimen de dosificación de:

- 100 mg en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas, o
- 100 mg en la semana 0 y posteriormente cada 4 semanas.

TREMFYA<sup>®</sup> puede administrarse solo o en combinación con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional (csDMARD, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, metotrexato).

**Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento.**

### Consideraciones generales para la administración

TREMFYA<sup>®</sup> está diseñado para utilizarse bajo la guía y supervisión de un médico. TREMFYA<sup>®</sup> puede ser administrado por un profesional de la salud o un paciente puede autoinyectarse después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea.

Las instrucciones completas para la administración de TREMFYA<sup>®</sup> se indican en la sección “Instrucciones de uso, manipulación y eliminación”. Se debe inyectar la cantidad total de TREMFYA<sup>®</sup> de acuerdo con las instrucciones proporcionadas en la presente información para prescribir.

### Cambio a partir de otros productos biológicos a TREMFYA<sup>®</sup>

Se ha demostrado que TREMFYA<sup>®</sup> es seguro y efectivo en pacientes con psoriasis en placas con una respuesta inadecuada a ustekinumab o adalimumab. Al cambiar al tratamiento con TREMFYA<sup>®</sup> a los pacientes con psoriasis, administrar TREMFYA<sup>®</sup> en la semana 0, semana 4 y posteriormente cada 8 semanas.

### Poblaciones especiales

#### Pediatría (< 18 años de edad)

No se ha evaluado la seguridad y la eficacia de TREMFYA<sup>®</sup> en pacientes pediátricos; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

#### Ancianos ( $\geq 65$ años de edad)

De los 3940 pacientes con psoriasis en placas y artritis psoriásica expuestos a TREMFYA<sup>®</sup> en ensayos clínicos de fase 2 y fase 3, un total de 239 pacientes tenían  $\geq 65$  años y 19 pacientes tenían  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la efectividad entre pacientes ancianos y jóvenes que recibieron TREMFYA<sup>®</sup> en los estudios clínicos. Sin embargo, el número de pacientes  $\geq 65$  años



no fue suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

#### **Insuficiencia renal**

No se han realizado estudios específicos de TREMFYA® en pacientes con insuficiencia renal.

#### **Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios específicos de TREMFYA® en pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Nuevas precauciones o advertencias:**

##### **Advertencias y precauciones**

#### **Infecciones**

TREMFYA® puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento con TREMFYA® no se debe iniciar en pacientes con una infección activa clínicamente importante hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Se han observado infecciones en ensayos clínicos en psoriasis en placas (23% frente al 21% para el placebo; ≤ 0.2% de infecciones graves en ambos grupos) y artritis psoriásica (21% en el grupo de TREMFYA® y en el grupo de placebo; ≤ 0.8% de infecciones graves en ambos grupos).

Instruir a los pacientes tratados con TREMFYA® para que acudan al médico si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o seria o no está respondiendo a la terapia estándar, monitorear cercanamente al paciente y discontinuar TREMFYA® hasta que la infección remita.

#### **Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento**

En estudios clínicos, los sujetos con tuberculosis (TB) latente que fueron tratados concomitantemente con TREMFYA® y profilaxis apropiada contra la TB no desarrollaron TB. Evaluar a los pacientes para detectar infección por TB antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA®. Iniciar el tratamiento de la TB latente antes de administrar TREMFYA®. Los pacientes que reciben TREMFYA® deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administrar TREMFYA® a pacientes con infección por TB activa. Considerar la terapia antituberculosa antes de iniciar TREMFYA® en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se pueda confirmar un curso adecuado de tratamiento.

#### **Inmunizaciones**

Antes de iniciar la terapia con TREMFYA®, considerar completar todas las inmunizaciones apropiadas para la edad de acuerdo con las guías actuales de inmunización. Evitar el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con TREMFYA®. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivadas.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad graves en la fase posterior a la comercialización. Algunos casos se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe discontinuar de inmediato la administración de



TREMFYA® y se debe instaurar la terapia adecuada.

Nuevas reacciones adversas:

#### Reacciones adversas

En esta sección se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que razonablemente se consideraron asociados causalmente con el uso de TREMFYA® en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre el evento adverso. Una relación causal con guselkumab no se puede establecer de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

#### Experiencia en estudios clínicos en pacientes adultos con psoriasis y artritis psoriásica

El perfil de seguridad de TREMFYA® se basa en los datos de los estudios de fase 2 (PSO2001, PSA2001) y fase 3 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2) en 3940 sujetos, incluyendo 2711 con psoriasis en placas y 1229 sujetos con artritis psoriásica. La duración de la exposición a TREMFYA® se presenta en la tabla 1.

Tabla 1: Exposición a largo plazo a TREMFYA® en los estudios de fase 2 y fase 3

Duración de la exposición	Número de sujetos
≥ 1 año	2843 <sup>a</sup>
≥ 2 años	1516 <sup>b</sup>
≥ 3 años	692 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Estudios de psoriasis en placas y artritis psoriásica

<sup>b</sup> Estudios de psoriasis en placas

#### Reacciones adversas

Las reacciones adversas a TREMFYA® se presentan en la tabla 2. La frecuencia de las reacciones adversas se basó en las que ocurrieron durante los períodos controlados con placebo de los estudios en psoriasis (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) y artritis psoriásica (DISCOVER 1 y DISCOVER 2). En general, el perfil de seguridad fue generalmente similar entre las dosis y las indicaciones. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan dentro del sistema de clasificación de órganos designados en orden de frecuencia decreciente, utilizando la siguiente convención:

Muy frecuentes	(≥1/10)
Frecuentes	(≥1/100; <1/10)
Poco frecuentes	(≥1/1000; <1/100)
Raras	(≥1/10000; <1/1000)

Tabla 2: Resumen de reacciones adversas en estudios clínicos

Infecciones e infestaciones	Muy frecuente: infecciones en el tracto respiratorio Poco frecuente: infecciones por herpes
-----------------------------	--



	simple, infecciones por tiña, gastroenteritis
Investigaciones	Frecuente: transaminasas incrementadas Poco frecuente: disminución del recuento de neutrófilos
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente: dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente: artralgia
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Frecuente: eritema en el lugar de la inyección Poco frecuente: dolor en el lugar de la inyección

### Gastroenteritis

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2, durante el período controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo tratado con TREMFYA® (1.1%) que en el grupo del placebo (0.7%). Los eventos adversos de gastroenteritis no fueron graves y no conllevaron a la discontinuación de TREMFYA® hasta la semana 48.

### Reacciones en el lugar de la inyección

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2 hasta la semana 48, el 0.7% de las inyecciones de TREMFYA® y el 0.3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el lugar de la inyección y dolor en el lugar de la inyección fueron todos de intensidad leve a moderada, ninguno fue grave y ninguno conllevó a la discontinuación de TREMFYA®.

### Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, se han reportado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia posterior a la comercialización (Tabla 3). Debido a que estas reacciones se reportaron voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco. En la tabla, las frecuencias se proporcionan de acuerdo con la siguiente convención:

Muy frecuentes	≥	1/10
Frecuentes	≥	1/100 y <1/10
Poco frecuentes	≥	1/1000 y <1/100
Raras	≥	1/10000 y <1/1000
Muy raro	<	1/10000, incluyendo los reportes aislados
Desconocido		No se puede estimar a partir de los datos disponibles

Tabla 3: Reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con guselkumab

Sistema de clasificación de Órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia estimada a partir de estudios clínicos con TREMFYA®
Trastornos del sistema inmune	
Hipersensibilidad	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Erupción	Poco frecuente
Urticaria	Poco frecuente



## Nuevas interacciones:

### Interacciones

#### Interacciones con sustratos del CYP450

Aunque la actividad de las enzimas del CYP450 puede estar alteradas por el aumento de los niveles de ciertas citocinas (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , interferón) durante la inflamación crónica, un estudio in vitro utilizando hepatocitos humanos demostró que la IL-23 no alteró la expresión o la actividad de las enzimas múltiples del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4).

En un estudio en fase 1 de sujetos con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas ( $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{inf}$ ) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no fueron clínicamente relevantes (ver sección Propiedades farmacocinéticas), lo que indica que son improbables las interacciones farmacológicas entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario ajustar de dosis cuando se coadministra guselkumab y los sustratos del CYP450.

#### Vacunas vivas/agentes infecciosos terapéuticos

No se debe administrar vacunas vivas mientras que un paciente es sometido a la terapia con TREMFYA<sup>®</sup>.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

#### 3.4.2.13. BOOSTRIX<sup>®</sup> VACUNA ADSORBIDA DTPa SUSPENSION INYECTABLE

Expediente : 19904509  
Radicado : 20201171125 / 20201194493 / 20201234543  
Fecha : 08/12/2020  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

#### Composición:

Cada 0.5 mL de suspensión inyectable contiene:  
Toxoide diftérico (d) adsorbido: no menos de 2 UI (2,5 Lf).  
Toxoide tetánico (T) adsorbido: no menos de 20 UI (5,0 Lf).  
Toxoide pertussis (PT) adsorbido: 8  $\mu$ g.  
Hemaglutinina filamentosa: 8  $\mu$ g  
Pertactina absorbida: 2.5  $\mu$ g

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

#### Indicaciones:

Vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétano y la tosferina en individuos mayores de 4 años.

#### Contraindicaciones:

#### Nuevas contraindicaciones

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Boostrix no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna (ver composición cualitativa y cuantitativa y lista de excipientes) ni a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de una administración previa de vacunas de la difteria, el tétanos o la tos ferina.

Boostrix está contraindicada si el sujeto ha padecido una encefalopatía de etiología desconocida durante los siete días posteriores a una vacunación previa con vacunas con el componente de la tos ferina. En estas circunstancias, deberá interrumpirse la vacunación contra la tos ferina y se deberá continuar con el ciclo de vacunación con vacunas contra la difteria y el tétanos.

Boostrix no debe administrarse a sujetos que hayan padecido trombocitopenia transitoria o complicaciones neurológicas después de una inmunización anterior contra la difteria y/o el tétanos.

#### Nuevas advertencias y precauciones

Al igual que con otras vacunas, la administración de boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

Temperatura  $\geq 40,0$  °c durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;

Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;

Llanto persistente e inconsolable de duración  $\geq 3$  horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;

Convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación. En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con dtp no constituyen contraindicaciones.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas dtpa y vacunas combinadas de dtpa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

#### Embarazo y lactancia

El uso de boostrix podría tomarse en cuenta durante el tercer trimestre del embarazo.

Para obtener datos en relación con la prevención de la enfermedad de la tos ferina en infantes nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo, ver la sección farmacodinamia.

Datos de seguridad resultantes de un estudio observacional prospectivo en el cual se administró boostrix a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre (793 resultados de embarazo), además de datos de vigilancia posterior a la comercialización en la cual mujeres embarazadas estuvieron expuestas a boostrix o boostrix polio (vacuna dtpa-ipv), no demostraron efectos adversos relacionados con la vacuna en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido.

Los datos humanos resultantes de los estudios clínicos prospectivos acerca del uso de boostrix durante el primer y segundo trimestre del embarazo no están disponibles.

Los datos limitados indican que los anticuerpos maternos podrían reducir la magnitud de la respuesta inmunológica a algunas vacunas en infantes nacidos de madres vacunadas con boostrix durante el embarazo. La relevancia clínica de esta observación es desconocida.

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos relacionados con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Boostrix solo se debe utilizar durante el embarazo cuando las posibles ventajas superen los posibles riesgos al feto.

#### Lactancia

No se ha evaluado la seguridad de boostrix cuando se administra a mujeres en período de lactancia.

Se desconoce si boostrix se excreta en la leche materna de seres humanos.

Boostrix debe utilizarse durante la lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen los potenciales riesgos.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es improbable que la vacuna tenga efectos sobre la capacidad para conducir y emplear máquinas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Inserto versión GDS11/IPI12 de 16 de Enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201194493
- Información para Prescribir versión GDS11/IPI12 de 16 de Enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20201194493

#### Nuevas indicaciones

Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante (ver Posología). Boostrix también está indicada para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna durante el embarazo (ver Posología, Embarazo y Farmacodinamia).

El uso de Boostrix debe cumplir con las recomendaciones oficiales.

Nueva dosificación / grupo etario:

#### Posología

Se recomienda una sola dosis de 0,5 ml de la vacuna.

Boostrix puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.

Boostrix puede administrarse a mujeres embarazadas durante el segundo o el tercer trimestre de acuerdo con las recomendaciones oficiales (ver Indicaciones, Embarazo y Farmacodinamia).

Boostrix también puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (ver sección Farmacodinamia). En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.

La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).

Boostrix puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales.

#### Forma de administración

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Boostrix es para inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la región deltoidea

Nuevas precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.

Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.

Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:

- temperatura  $\geq 40,0$  °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;
- llanto persistente e inconsolable de duración  $\geq 3$  horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;
- convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.

En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Si de acuerdo con las recomendaciones oficiales, puede ser necesario administrar la vacuna por vía subcutánea a estos individuos. Con ambas vías de administración, deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.

Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.



Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

**CONCEPTO:** De acuerdo con la documentación allegada por el interesado y las recomendaciones del PAI, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**

**Nuevas indicaciones:**

**Boostrix está indicada para la vacunación de refuerzo contra la difteria, el tétanos y la tos ferina en individuos desde los cuatro años de edad en adelante.**

**Boostrix también está indicada para la protección pasiva contra la tos ferina en la primera infancia después de la inmunización materna a partir del tercer trimestre (semana 26 en adelante).**

**El uso de Boostrix debe cumplir con las recomendaciones oficiales.**

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Posología**

**Se recomienda una sola dosis de 0,5 ml de la vacuna.**

**Boostrix puede administrarse de acuerdo con las prácticas médicas locales habituales para la vacunación de refuerzo con vacuna combinada de difteria y tétanos con contenido reducido, Cuando se requiera una dosis de refuerzo contra la tos ferina.**

**Boostrix puede administrarse a mujeres embarazadas durante el tercer trimestre de acuerdo con las recomendaciones oficiales.**

**Boostrix también puede administrarse a adolescentes y adultos de los cuales se desconozca el estado de vacunación o tengan vacunación incompleta contra la difteria, el tétanos y la tos ferina, como parte de una serie de inmunización contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. En función de datos de adultos, se recomiendan dos dosis adicionales de la vacuna antidiftérica y antitetánica uno y seis meses después de la primera dosis para maximizar la respuesta de la vacuna contra la difteria y el tétanos.**

**La repetición de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina deberán realizarse a intervalos conforme a las recomendaciones oficiales (generalmente 10 años).**



**Boostrix puede utilizarse en el manejo de las heridas con posibilidad de infección por tétanos en personas que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria con la vacuna del toxoide tetánico. Se deberá administrar de forma concomitante inmunoglobulina tetánica conforme a las recomendaciones oficiales.**

#### **Forma de administración**

**Boostrix es para inyección intramuscular profunda, preferiblemente en la región deltoidea**

#### **Nuevas precauciones y advertencias:**

**Al igual que con otras vacunas, la administración de Boostrix debe posponerse en sujetos que padezcan un cuadro severo de enfermedad febril aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación de la vacuna.**

**Antes de la vacunación, se debe revisar el historial médico (especialmente el relativo a la vacunación previa y a la posible ocurrencia de reacciones indeseables) y realizar un examen clínico.**

**Si algunos de los siguientes eventos ocurrieron en relación temporal con la administración de la vacuna que contenga el componente de la tos ferina, debería considerarse cuidadosamente la administración posterior de dosis de vacunas con el componente de la tos ferina:**

- temperatura  $\geq 40,0$  °C durante las 48 horas posteriores a la vacunación, no debida a otra causa identificable;**
- Colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) durante las 48 horas posteriores;**
- llanto persistente e inconsolable de duración  $\geq 3$  horas durante las 48 horas posteriores a la vacunación;**
- convulsiones, acompañadas o no de fiebre, durante los 3 días posteriores a la vacunación.**

**En niños con problemas neurológicos progresivos, incluyendo espasmos infantiles, epilepsia no controlada o encefalopatía progresiva, es preferible retrasar la inmunización contra la tos ferina (Pertussis acelular o de célula completa) hasta que se haya corregido o estabilizado la enfermedad de base. Sin embargo, la decisión de administrar la vacuna contra la tos ferina deberá hacerse considerando el caso individual después de determinar cuidadosamente los riesgos y beneficios.**

**Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se diera el caso poco común de presentarse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.**

**Boostrix se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular. Si de acuerdo con las recomendaciones oficiales, puede ser necesario administrar la vacuna por vía subcutánea a estos individuos. Con ambas vías de administración, deberá aplicarse una presión firme en el lugar de inyección (sin frotar) durante al menos dos minutos.**

**Un historial o un historial familiar de convulsiones y un historial familiar de reacciones adversas tras la vacunación con DTP no constituyen contraindicaciones.**



La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación de la vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina. Es posible que la respuesta inmunológica esperada no se obtenga tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos.

En extremadamente raras ocasiones, se han notificado casos de colapso o estado similar al shock (episodio hipotónico-hiporreactivo) y convulsiones durante los 2 o 3 días posteriores a la vacunación con vacunas DTPa y vacunas combinadas de DTPa.

Boostrix no se debe administrar bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Como sucede con cualquier vacuna, es posible que no se logre una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto a la indicación y posología aprobadas en el presente concepto.

### 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.5.1 FLUQUADRI® VACUNA ANTIFLUENZA 0.5 mL

Expediente : 20071968  
Radicado : 20201208575  
Fecha : 09/11/2020  
Interesado : Sanofi Pasteur INC.

Composición: Una dosis de 0.5mL contiene:

15 mcg de hemaglutinina de Virus análogo a A/Brisbane/02/2018 IVR-190 (H1N1)  
15 mcg de hemaglutinina de Virus análogo a A/South Australia/34/2019 IVR-197 (H3N2)  
15 mcg de hemaglutinina de Virus análogo a B/Phuket/3073/2013 (B linaje Yamagata)  
15 mcg de hemaglutinina de Virus análogo a B/Washington/02/2019 (B linaje Victoria)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Fluquadri® es una vacuna antiinfluenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de la influenza tipos a y b contenidos en la vacuna.

El uso de Fluquadri® se ha aprobado para personas a partir de los 6 meses de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

La administración de Fluquadri® está contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna, como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto allegado mediante radicado inicial
- Información para prescribir allegado mediante radicado inicial

Nueva dosificación / grupo etario:

Solo para uso intramuscular:

Dosis de vacuna y calendario

Las dosis y el esquema de la vacuna FluQuadri se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Dosis y esquema para la vacuna FluQuadri

Edad	Estado de vacunación	Dosis	Calendario
6 meses a 8 años	No vacunados previamente con una vacuna antigripal o historial de vacunación desconocido.	Dos dosis de 0,5 mL	Administrarlas al menos con 4 semanas de diferencia
	Previamente vacunados con una vacuna antigripal	Una o dos dosis de 0,5 mL <sup>a</sup>	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con 4 semanas de diferencia.
9 años o más	-	Una dosis de 0,5 mL	-

<sup>a</sup>Para determinar si se requieren 1 o 2 dosis, consulte los antecedentes de vacunación y las recomendaciones anuales nacionales o locales sobre la prevención y el control de la gripe con vacunas  
“-” indica que la información no procede.

#### Administración

Inspeccionar FluQuadri visualmente para descartar la presencia de partículas o decoloración antes de la administración. Si se observa cualquiera de estas condiciones no se debe aplicar la vacuna. Antes de administrar una dosis de vacuna, agitar la jeringa prellenada.

Los lugares preferidos para la inyección intramuscular son la cara anterolateral del muslo en los bebés de 6 a 11 meses de edad, la cara anterolateral del muslo (o el músculo deltoides si la masa muscular es la adecuada) en los niños de 12 a 35 meses de edad o el músculo deltoides en las personas a partir de los 36 meses de edad. La vacuna no se debe inyectar en los glúteos o donde pueda haber una inervación importante.

No administrar por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La vacuna FluQuadri no debe combinarse en el momento de la reconstitución ni mezclarse con ninguna otra vacuna.

#### Presentaciones y recomendación de volumen por dosis

FluQuadri es una suspensión inyectable.

FluQuadri se comercializa en 1 presentación (vea la Tabla 1 para las dosis y el esquema):

1) Jeringa monodosis prellenada (émbolo de la jeringa claro), 0,5 mL, a partir de los 36 meses de edad.

#### Nuevas reacciones adversas:

##### Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

#### Niños de 6 meses a 8 años de edad

En un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU., niños de entre 6 y 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL de FluQuadri o de una de dos formulaciones de una vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación, mientras que niños de entre 3 y 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de FluQuadri, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata).

Para los participantes que recibieron dos dosis, estas se administraron con un intervalo de aproximadamente 4 semanas. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1841 niños de 6 a 35 meses de edad y 2506 niños de 3 a 8 años de edad.

En los niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fueron dolor (57,0%) o sensibilidad (54,1%), eritema (37,3%) e hinchazón (21,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron irritabilidad (54,0%)<sup>b</sup>, llanto anormal (41,2%)<sup>b</sup>, malestar general (38,1%)<sup>a</sup>, somnolencia (37,7%)<sup>b</sup>, pérdida del apetito (32,3%)<sup>b</sup>, mialgia (26,7%)<sup>a</sup>, vómitos (14,8%)<sup>b</sup> y fiebre (14,3%). En niños 3 a 8 años de edad, las reacciones más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fueron dolor (66,6%), eritema (34,1%) e hinchazón (24,8%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (38,6%), malestar general (31,9%) y dolor de cabeza (23,1%).

a Evaluado en niños de 24 a 35 meses

b Evaluado en niños de 6 a 23 meses

Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0,6%) receptores del grupo de FluQuadri, 4 (0,5%) receptores del grupo de TIV-1 y 4 (0,6%) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un evento adverso grave; no se produjeron muertes. Durante todo el período del estudio, un total de 41 (1,4%) receptores en el grupo de FluQuadri, 7 (1,0%) receptores del grupo de TIV-1 y 14 (1,9%) receptores del grupo de TIV-



2, experimentaron al menos un evento adverso grave. Tres eventos adversos graves se consideraron posiblemente relacionados con la vacunación: espasmo laríngeo en un receptor de FluQuadri y 2 episodios de convulsiones febriles, 1 en un receptor de TIV-1 y otro en un receptor de TIV-2. Se produjo una muerte en el grupo de TIV-1 (un ahogamiento 43 días después de la vacunación).

#### Dosis de 0,5 mL de FluQuadri en niños de 6 a 35 Meses

En este estudio de seguridad e inmunogenia aleatorizado, con observador ciego, de dos grupos, multicéntrico que se llevó a cabo en EE. UU., 1950 niños de 6 a 35 meses fueron asignados aleatoriamente para recibir FluQuadri en un volumen de 0,25 mL (grupo 1) o de 0,5 mL (grupo 2). Para los participantes a los que se les recomienda la aplicación de dos dosis de vacuna antigripal según la guía del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, se administró la misma dosis con 4 semanas de diferencia. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1941 participantes que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna del estudio.

Reacciones solicitadas en los 7 días siguientes a la evaluación de la vacunación Entre los 1941 participantes que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna del estudio, la frecuencia de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (grupo 1 vs. grupo 2) fue sensibilidad (47 % vs. 50 %), eritema (23 % vs. 24 %) e inflamación (13 % vs. 15 %); la frecuencia de las reacciones adversas sistémicas fue irritabilidad (47 % vs. 49 %), llanto anormal (33 % vs. 34 %), somnolencia (32 % vs. 31 %), pérdida del apetito (27 % vs. 28 %), fiebre  $\geq 100,4$  °F (11 % vs. 12 %) y vómitos (10 % vs. 10 %). La diferencia en el índice de fiebre (grupo 2 menos grupo 1) fue de 0,84 % (IC del 95 %: -2,13 %; 3,80 %) cumple con el criterio de no inferioridad previamente especificado (límite superior del IC bilateral del 95 % de la diferencia en los índices de fiebre < 5 %). Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados y EAG durante los 28 días siguientes a la vacunación. Se informaron eventos adversos no graves, no solicitados, en 417 (44 %) participantes del grupo 1 y en 394 (40 %) participantes del grupo 2. Los eventos adversos no graves, no solicitados, más comunes en los dos grupos fueron cefalea, tos y rinorrea. Se informaron diez EAG durante el período de seguimiento de 28 días: 5 (0,5 %) en el grupo 1 y 5 (0,5 %) en el grupo 2.

#### Adultos

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de 18 años recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación.

Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 570 receptores, la mitad con edades de entre 18 y 60 años y la otra mitad, de 61 años o más. En los adultos a partir de los 18 años, la reacción más frecuente ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fue dolor (47,4%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (23,7%), dolor de cabeza (15,8%) y malestar general (10,5%).

En el período de seguimiento, se produjeron dos eventos adversos graves, 1 (0,5%) en el grupo de FluQuadri y 1 (0,5%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

#### Adultos Mayores



En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de los 65 años de edad recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 675 receptores.

En los adultos a partir de los 65 años de edad y mayores, la reacción más frecuente ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fue dolor (32,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (18,3%), dolor de cabeza (13,4%) y malestar general (10,7%).

Se notificaron tres eventos adversos graves durante el período de seguimiento, 2 (0,9%) en el grupo de TIV-1 y 1 (0,4%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

#### Notificación de reacciones adversas

Debe indicarse a las personas que reciben la vacuna y a sus tutores que notifiquen cualquier reacción adversa o inusual a su médico.

#### Experiencia posterior a la comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri.

Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone.

Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los eventos adversos se incluyeron en base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- Trastornos oculares: hiperemia ocular
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- Trastornos vasculares: vasculitis, vasodilatación/sofocos
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- Trastornos gastrointestinales: vómitos

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



Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto allegado mediante radicado inicial**
- **Información para prescribir allegado mediante radicado inicial**

Nueva dosificación / grupo etario:

Solo para uso intramuscular:

Dosis de vacuna y calendario

Las dosis y el esquema de la vacuna FluQuadri se presentan en la tabla 1.

Tabla 1: Dosis y esquema para la vacuna FluQuadri

Edad	Estado de vacunación	Dosis	Calendario
6 meses a 8 años	No vacunados previamente con una vacuna antigripal o historial de vacunación desconocido.	Dos dosis de 0,5 mL	Administrarlas al menos con 4 semanas de diferencia
	Previamente vacunados con una vacuna antigripal	Una o dos dosis de 0,5 mL <sup>a</sup>	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con 4 semanas de diferencia.
9 años o más	-	Una dosis de 0,5 mL	-

<sup>a</sup>Para determinar si se requieren 1 o 2 dosis, consulte los antecedentes de vacunación y las recomendaciones anuales nacionales o locales sobre la prevención y el control de la gripe con vacunas

“-” indica que la información no procede.

Administración:

Inspeccionar FluQuadri visualmente para descartar la presencia de partículas o decoloración antes de la administración. Si se observa cualquiera de estas condiciones no se debe aplicar la vacuna. Antes de administrar una dosis de vacuna, agitar la jeringa prellenada.

Los lugares preferidos para la inyección intramuscular son la cara anterolateral del muslo en los bebés de 6 a 11 meses de edad, la cara anterolateral del muslo (o el músculo deltoides si la masa muscular es la adecuada) en los niños de 12 a 35 meses de edad o el músculo deltoides en las personas a partir de los 36 meses de edad. La vacuna no se debe inyectar en los glúteos o donde pueda haber una inervación importante.

No administrar por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.



La vacuna FluQuadri no debe combinarse en el momento de la reconstitución ni mezclarse con ninguna otra vacuna.

#### Presentaciones y recomendación de volumen por dosis

FluQuadri es una suspensión inyectable.

FluQuadri se comercializa en 1 presentación (vea la Tabla 1 para las dosis y el esquema):

1) Jeringa monodosis prellenada (émbolo de la jeringa claro), 0,5 mL, a partir de los 36 meses de edad.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos:

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Niños de 6 meses a 8 años de edad:

En un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU., niños de entre 6 y 35 meses de edad recibieron una o dos dosis de 0,25 mL de FluQuadri o de una de dos formulaciones de una vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación, mientras que niños de entre 3 y 8 años de edad recibieron una o dos dosis de 0,5 mL de FluQuadri, TIV-1 o TIV-2. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata).

Para los participantes que recibieron dos dosis, estas se administraron con un intervalo de aproximadamente 4 semanas. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1841 niños de 6 a 35 meses de edad y 2506 niños de 3 a 8 años de edad.

En los niños de 6 a 35 meses de edad, las reacciones más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fueron dolor (57,0%) o sensibilidad (54,1%), eritema (37,3%) e hinchazón (21,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron irritabilidad (54,0%)<sup>b</sup>, llanto anormal (41,2%)<sup>b</sup>, malestar general (38,1%)<sup>a</sup>, somnolencia (37,7%)<sup>b</sup>, pérdida del apetito (32,3%)<sup>b</sup>, mialgia (26,7%)<sup>a</sup>, vómitos (14,8%)<sup>b</sup> y fiebre (14,3%). En niños 3 a 8 años de edad, las reacciones más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fueron dolor (66,6%), eritema (34,1%) e hinchazón (24,8%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (38,6%), malestar general (31,9%) y dolor de cabeza (23,1%).

a Evaluado en niños de 24 a 35 meses

b Evaluado en niños de 6 a 23 meses

Durante los 28 días posteriores a la vacunación, un total de 16 (0,6%) receptores del grupo de FluQuadri, 4 (0,5%) receptores del grupo de TIV-1 y 4 (0,6%) receptores del grupo de TIV-2, experimentaron al menos un evento adverso grave; no se produjeron muertes. Durante todo el período del estudio, un total de 41 (1,4%) receptores en el grupo de FluQuadri, 7 (1,0%) receptores del grupo de TIV-1 y 14 (1,9%) receptores del



grupo de TIV-2, experimentaron al menos un evento adverso grave. Tres eventos adversos graves se consideraron posiblemente relacionados con la vacunación: espasmo laríngeo en un receptor de FluQuadri y 2 episodios de convulsiones febriles, 1 en un receptor de TIV-1 y otro en un receptor de TIV-2. Se produjo una muerte en el grupo de TIV-1 (un ahogamiento 43 días después de la vacunación).

**Dosis de 0,5 mL de FluQuadri en niños de 6 a 35 Meses:**

En este estudio de seguridad e inmunogenia aleatorizado, con observador ciego, de dos grupos, multicéntrico que se llevó a cabo en EE. UU., 1950 niños de 6 a 35 meses fueron asignados aleatoriamente para recibir FluQuadri en un volumen de 0,25 mL (grupo 1) o de 0,5 mL (grupo 2). Para los participantes a los que se les recomienda la aplicación de dos dosis de vacuna antigripal según la guía del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, se administró la misma dosis con 4 semanas de diferencia. El conjunto de análisis de seguridad incluyó 1941 participantes que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna del estudio.

**Reacciones solicitadas en los 7 días siguientes a la evaluación de la vacunación:**

Entre los 1941 participantes que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna del estudio, la frecuencia de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (grupo 1 vs. grupo 2) fue sensibilidad (47 % vs. 50 %), eritema (23 % vs. 24 %) e inflamación (13 % vs. 15 %); la frecuencia de las reacciones adversas sistémicas fue irritabilidad (47 % vs. 49 %), llanto anormal (33 % vs. 34 %), somnolencia (32 % vs. 31 %), pérdida del apetito (27 % vs. 28 %), fiebre  $\geq 100,4$  °F (11 % vs. 12 %) y vómitos (10 % vs. 10 %). La diferencia en el índice de fiebre (grupo 2 menos grupo 1) fue de 0,84 % (IC del 95 %: -2,13 %; 3,80 %) cumple con el criterio de no inferioridad previamente especificado (límite superior del IC bilateral del 95 % de la diferencia en los índices de fiebre < 5 %). Se monitoreó a los participantes para detectar eventos adversos no solicitados y EAG durante los 28 días siguientes a la vacunación. Se informaron eventos adversos no graves, no solicitados, en 417 (44 %) participantes del grupo 1 y en 394 (40 %) participantes del grupo 2. Los eventos adversos no graves, no solicitados, más comunes en los dos grupos fueron cefalea, tos y rinorrea. Se informaron diez EAG durante el período de seguimiento de 28 días: 5 (0,5 %) en el grupo 1 y 5 (0,5 %) en el grupo 2.

**Adultos:**

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de 18 años recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación.

Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 570 receptores, la mitad con edades de entre 18 y 60 años y la otra mitad, de 61 años o más. En los adultos a partir de los 18 años, la reacción más frecuente ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fue dolor (47,4%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (23,7%), dolor de cabeza (15,8%) y malestar general (10,5%).

En el período de seguimiento, se produjeron dos eventos adversos graves, 1 (0,5%) en el grupo de FluQuadri y 1 (0,5%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.



### Adultos Mayores:

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de los 65 años de edad recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 675 receptores.

En los adultos a partir de los 65 años de edad y mayores, la reacción más frecuente ( $\geq 10\%$ ) en el lugar de la inyección fue dolor (32,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (18,3%), dolor de cabeza (13,4%) y malestar general (10,7%).

Se notificaron tres eventos adversos graves durante el período de seguimiento, 2 (0,9%) en el grupo de TIV-1 y 1 (0,4%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

### Notificación de reacciones adversas:

Debe indicarse a las personas que reciben la vacuna y a sus tutores que notifiquen cualquier reacción adversa o inusual a su médico.

### Experiencia posterior a la comercialización:

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri.

Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone.

Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los eventos adversos se incluyeron en base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- Trastornos oculares: hiperemia ocular
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomiélitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- Trastornos vasculares: vasculitis, vasodilatación/sofocos
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- Trastornos gastrointestinales: vómitos

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adicionalmente, la Sala se permite recordar que la composición recomendada por OMS para vacunas cuadrivalentes para influenza en el hemisferio sur es:

#### Egg-based Vaccines

- an A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-like virus;
- a B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus; and
- a B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus.

#### Cell- or recombinant-based Vaccines

- an A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-like virus;
- an A/Hong Kong/45/2019 (H3N2)-like virus;
- a B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage)-like virus; and
- a B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus.

### 3.5.2. TECENTRIQ

Expediente : 20145962  
Radicado : 20201040695 / 20201219095  
Fecha : 23/11/2020  
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente.



Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo  $\geq 1$  mes.

El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

#### Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\leq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

#### Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de  $\geq 4$  deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo). Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado  $\geq 3$  (glucemia en ayunas  $>250-500$  mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

#### Meningoencefalitis inmunomediada.

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes.

#### Neuropatías inmunomediadas:

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

#### Pancreatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado  $\geq 3$  ( $>2$  veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

#### Poblaciones especiales

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

#### Toxicidad embriofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal. Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020013149 emitido mediante Acta 13 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.5.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de Interacciones
- Inserto CDS 19.0 de febrero de 2020 allegado mediante Radicado No. 20201219095
- Información para prescribir de CDS 19.0 de febrero de 2020 allegado mediante Radicado No. 20201219095

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia

*CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L*

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Tecentriq en tratamiento combinado

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administren el mismo día.

*CPNM no epidermoide tratado en 1L*

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*) o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas (v. los apartados 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas [1, 26, 27, 28, 34, 53, 67]



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
<b>Neumonitis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Hepatitis inmunomediada</b>	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
<b>Colitis inmunomediada</b>	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup> Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
<b>Hipotiroidismo inmunomediado</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
<b>Hipertiroidismo inmunomediado</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar un tratamiento anti-tiroideo según sea necesario
<b>Insuficiencia suprarrenal inmunomediada</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
<b>Hipofisitis inmunomediada</b>	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
<b>Diabetes tipo 1 inmunomediada</b>	Para la hiperglucemia de grado $\geq 3$ (glucemia en ayunas $>250$ mg/dl)	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar tratamiento con insulina
<b>Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré</b>	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Pancreatitis inmunomediada</b>	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado $\geq 3$ ( $>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Miocarditis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Miositis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
<b>Nefritis inmunomediada</b>	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-8,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >8,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento  Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Exantema</b>	Grado 3	Suspender transitoriamente
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
		definitivamente

1 Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

2 El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de  $\leq 10$  mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

#### Pautas posológicas especiales

##### Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años. (v. 2.5.4 Uso en pediatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

##### Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad (v. 2.5.5 Uso en geriatría y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

##### Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

##### Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales). [68]"

#### Nuevas precaucioneso advertencias

##### Advertencias y precauciones generales:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

##### Neumonitis inmunomediada:

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en posología y forma de administración.

##### Hepatitis inmunomediada:



En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

#### Colitis inmunomediada:

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

#### Endocrinopatías inmunomediadas:

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

#### Meningoencefalitis inmunomediada:

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

#### Neuropatías inmunomediadas:

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

#### Pancreatitis inmunomediada:

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

#### Miocarditis inmunomediada:

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Miositis inmunomediada:

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. Consúltense en Posología y forma de administración las modificaciones de la dosis recomendadas.

#### Nefritis inmunomediada:

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal. Consúltense en Posología y forma de administración las modificaciones recomendadas de la dosis.

#### Reacciones relacionadas con la infusión:

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

#### Poblaciones especiales:

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

#### Toxicidad embriofetal:

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

#### Nuevas Reacciones Adversas

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

La caracterización de la seguridad de Tecentriq en monoterapia se basa en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de  $> 13\ 000$  pacientes de todos los ensayos clínicos. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia ensayos clínicos



Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia <sup>n</sup>	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Miocarditis <sup>a</sup> [28]	-	-	-	Rara
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>c</sup>	30 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal <sup>d</sup>	11 (0,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis <sup>y</sup>	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus <sup>e</sup>	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>o</sup>	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>f</sup>	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	477 (15,0 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>g</sup>	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo <sup>h</sup>	131 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Escalofríos	207 (6,5 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	1142 (35,9 %)	109 (3,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	461 (14,5 %)	63 (2,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	186 (5,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	638 (20,1 %)	17 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión <sup>h</sup>	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis <sup>i</sup>	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección urinaria <sup>p</sup>	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia <sup>v</sup>	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia <sup>w</sup>	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Hiper glucemia</b>	103	32	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(3,2 %)	(1,0 %)		
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	441 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	487 (15,3 %)	52 (1,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético <sup>r</sup>	489 (15,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Miositis <sup>t, u</sup> [53, 54]	13 (0,4%)	5 (0,2%)	0	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Síndrome de Guillain-Barré <sup>j</sup>	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis <sup>k</sup>	14 (0,4 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico <sup>2</sup>	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Nefritis <sup>5</sup> [45]	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	651 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia <sup>x</sup>	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	101 (3,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis <sup>l</sup>	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis	141 (4,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>m</sup>	619 (19,5 %)	34 (1,1 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>a</sup> Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.

<sup>b</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida, tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitario, síndrome del enfermo eutiroideo, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis

aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.

<sup>h</sup> Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.

<sup>i</sup> Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmunitaria, lesión hepatocelular, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, lesión hepática, hemorragia por varices esofágicas y varices esofágicas.

<sup>j</sup> Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.

<sup>k</sup> Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.

<sup>l</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

<sup>m</sup> Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema papuloso, foliculitis, exantema maculoso, exfoliación cutánea, eritema multiforme, exantema pustuloso, dermatitis ampollosa, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, exantema generalizado, eritema palpebral, toxicidad cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa generalizada, exantema exfoliativo, exantema palpebral, erupción fija, eritema generalizado, exantema papuloescamoso, exantema vesicular.

<sup>n</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

<sup>o</sup> Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.

<sup>p</sup> Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.

<sup>q</sup> Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- <sup>r</sup> Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo.
- <sup>s</sup> Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.
- <sup>t</sup> Incluye notificaciones de miositis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.
- <sup>u</sup> Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.
- <sup>v</sup> Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.
- <sup>w</sup> Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.
- <sup>x</sup> Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO<sub>2</sub> disminuida.
- <sup>y</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
- <sup>z</sup> Incluye notificación de miastenia grave.

Tecentriq en tratamiento combinado:

En la tabla 3 se resumen RA adicionales identificadas en ensayos clínicos (no notificadas en ensayos del uso en monoterapia) como asociadas al uso de Tecentriq en el tratamiento de combinación en múltiples indicaciones. También se presentan las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (consúltese la tabla 2).

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que recibieron tratamiento de combinación con Tecentriq en ensayos clínicos



Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia*	1608 (36,8 %)	631 (14,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Linfopenia <sup>*,k</sup>	145 (3,3 %)	63 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neutropenia <sup>*,a</sup>	1565 (35,8 %)	1070 (24,5 %)	6 (0,1 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia <sup>*,f, b</sup>	1211 (27,7 %)	479 (11,0 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Leucopenia <sup>*,i</sup>	571 (13,1 %)	245 (5,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>*,*,c</sup>	586 (13,4 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipertiroidismo <sup>+</sup>	193 (4,4 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Insuficiencia suprarrenal <sup>*,*,d</sup>	40 (0,9 %)	8 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente
Hipofisitis <sup>*,e</sup>	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estreñimiento*	1123 (25,7 %)	24 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	351 (8,0 %)	23 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico* [69]	451 (10,3 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección pulmonar <sup>*,*,h</sup>	564 (12,9 %)	226 (5,2 %)	26 (0,6 %)	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	200 (4,6 %)	26 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Creatinina en sangre aumentada <sup>l</sup>	255 (5,8 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hipomagnesemia <sup>*,j</sup>	403 (9,2 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareo*	408 (9,3 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disgeusia <sup>a</sup>	269 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Cefalea <sup>a</sup>	612 (14,0 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Neuropatía periférica <sup>a,f</sup>	1007 (23,0 %)	107 (2,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síncope <sup>a</sup>	68 (1,6 %)	36 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Nefritis <sup>a,m</sup>	23 (0,5 %)	15 (0,3%)	0 (0 %)	Poco frecuente
Proteinuria <sup>a,s</sup>	359 (8,2 %)	61 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disfonía <sup>a</sup>	236 (5,4 %)	4 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia <sup>a</sup>	1152 (26,4 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión <sup>a,n</sup> [59]	611 (14,0 %)	258 (5,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- \* RA con una diferencia de frecuencia  $\geq 5$  % (todos los grados) o  $\geq 2$  % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.
- † La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con Tecentriq.
- <sup>a</sup> Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.
- <sup>b</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.
- <sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotropina en sangre elevada, tirotropina en sangre disminuida, tiroiditis autoinmune, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida, trastorno tiroideo, tiroxina libre elevada, tiroxina elevada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre elevada, tirotropina en sangre anormal, síndrome del enfermo eutiroideo, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente y tiroiditis crónica.
- <sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis y deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.
- <sup>e</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
- <sup>f</sup> Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, neuropatía autoinmune, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, neuropatía tóxica e infección de nervio periférico.
- <sup>g</sup> Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria, síndrome nefrótico, anormalidad de la orina y albuminuria.
- <sup>h</sup> Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paraneoplásica, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y pnoneumotórax.
- <sup>i</sup> Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.
- <sup>j</sup> Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.
- <sup>k</sup> Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.
- <sup>l</sup> Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.
- <sup>m</sup> Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointersticial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangioproliferativa.
- <sup>n</sup> Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada y retinopatía hipertensiva.
- <sup>o</sup> Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total e hipotricosis.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con Tecentriq en monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con Tecentriq administrado en combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con Tecentriq en monoterapia. Consúltense el tratamiento de las siguientes afecciones en Advertencias y precauciones generales.

Neumonitis inmunomediada:

La neumonitis se registró en el 2,7% (87/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 87 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 0,1 a 24,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 a 21,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del Tecentriq en 12 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (51/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Hepatitis inmunomediada:

La hepatitis se registró en el 2,0 % (62/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 62 pacientes, dos eventos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 0 a 22,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis implicó la suspensión de Tecentriq en 6 (0,2 %) pacientes. La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Colitis inmunomediada:

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Endocrinopatías inmunomediadas:

##### Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo se registró en el 5,2 % (164/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (intervalo: de 0 a 31,3 meses).

El hipertiroidismo se registró en el 0,9 % (30/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (intervalo: de 0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 0+ a 17,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

##### Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,3 % (11/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,5 meses (intervalo: de 0,1 a 19,0 meses). La mediana de la duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 0 a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3 % (9/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

##### Hipofisitis

Se produjo una hipofisitis en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 7,2 meses (intervalo: de 0,8 a 13,7 meses). Un paciente necesitó el uso de corticosteroides, y se retiró el tratamiento con Tecentriq.



Se produjo una hipofisitis en un 0,8 % (3/393) de los pacientes tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7,7 meses (intervalo de valores: 5,0 a 8,8 meses). Los tres pacientes necesitaron un uso de corticosteroides.

#### Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3 % (10/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0,1 a 15,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes.

#### Meningoencefalitis inmunomediada

La meningoencefalitis se registró en 0,4% (14/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 0,5 meses (intervalo: de 0 a 12,5 meses). La mediana de la duración fue de 0,7 meses (intervalo: de 0,2 a 14,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). En el 0,2% (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq se produjo una meningoencefalitis que requirió el uso de corticosteroides; en 4 (0,1 %) pacientes la meningoencefalitis motivó la retirada de Tecentriq.

#### Neuropatías inmunomediadas

Las neuropatías, incluidos el síndrome de Guillain- Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el 0,2 % (5/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. El síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,3 a 16,9 meses). La mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: de 0,1 a 12,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La pancreatitis motivó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,1 % (4/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

#### Miositis inmunomediada

La miositis se registró en el 0,4 % (13/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,1 meses (intervalo: 0,7-11,0 meses). La mediana de la duración fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,7 a 22,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La miositis motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La miositis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,2% (7/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

#### Nefritis inmunomediada

La nefritis se registró en <0,1 % (3/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 13,1 meses (intervalo: de 9,0 a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 meses (intervalo: de 0,5 a 9,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La nefritis motivó la retirada de Tecentriq en 2 (<0,1 %) pacientes. En un paciente fue necesario usar corticosteroides.



#### Experiencia Poscomercialización

No se han identificado nuevas reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización.

#### Modificación en Interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas. Dado que el atezolizumab es eliminado de la circulación a través de procesos catabólicos, no se prevén interacciones farmacológicas de tipo metabólico.

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Inserto CDS 19.0 de febrero de 2020 allegado mediante Radicado No. 20201219095**
- **Información para prescribir de CDS 19.0 de febrero de 2020 allegado mediante Radicado No. 20201219095**

#### Nueva dosificación:

#### Instrucciones generales

**Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.**

**No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.**

**La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.**

**La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.**

#### Tecentriq en monoterapia:

#### CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en2L

**La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.**



### **Tecentriq en tratamiento combinado**

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administre en el mismo día.

#### ***CPNM no epidermoide tratado en 1L***

**Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.**

**Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.**

**La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.**

#### **Duración del tratamiento:**

**Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.**

#### **Dosis diferidas u omitidas**

**Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.**

#### **Modificaciones de la dosis**

**No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.**

#### **Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas**

**En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas.**

**Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas:**



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
<b>Neumonitis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Hepatitis inmunomediada</b>	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
<b>Colitis inmunomediada</b>	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup> Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
<b>Hipotiroidismo inmunomediado</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup>  Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
<b>Hipertiroidismo inmunomediado</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup>  Iniciar un tratamiento anti-tiroideo según sea necesario
<b>Insuficiencia suprarrenal inmunomediada</b>	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
<b>Hipofisitis inmunomediada</b>	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
<b>Diabetes tipo 1 inmunomediada</b>	Para la hiperglucemia de grado $\geq 3$ (glucemia en ayunas $>250$ mg/dl)	Suspender transitoriamente <sup>2</sup>  Iniciar tratamiento con insulina
<b>Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré</b>	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Pancreatitis inmunomediada</b>	Grado 2 o 3  Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado $\geq 3$ ( $>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Miocarditis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Miositis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
<b>Nefritis inmunomediada</b>	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-8,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >8,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento  Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Exantema</b>	Grado 3	Suspender transitoriamente
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
		definitivamente

1 Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a  $\leq 10$  mg/día de prednisona oral o su equivalente.

2 El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas



mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de  $\leq 10$  mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

#### Pautas posológicas especiales

##### Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

##### Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

##### Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

##### Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave.

#### Nuevas precauciones y advertencias:

##### Advertencias y precauciones generales:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

##### Neumonitis inmunomediada:

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en posología y forma de administración.

##### Hepatitis inmunomediada:

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

**Colitis inmunomediada:**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

**Endocrinopatías inmunomediadas:**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

**Meningoencefalitis inmunomediada:**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en IPosología y forma de administración.

**Neuropatías inmunomediadas:**

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

**Pancreatitis inmunomediada:**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

**Miocarditis inmunomediada:**

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en Posología y forma de administración.

**Miositis inmunomediada:**

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de



**miositis. Consúltense en Posología y forma de administración las modificaciones de la dosis recomendadas.**

**Nefritis inmunomediada:**

**Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal. Consúltense en Posología y forma de administración las modificaciones recomendadas de la dosis.**

**Reacciones relacionadas con la infusión:**

**Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en Posología y forma de administración.**

**Poblaciones especiales:**

**Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.**

**Toxicidad embriofetal:**

**Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.**

**Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante lo 5 meses siguientes a la última dosis.**

**Nuevas reacciones adversas:**

**Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).**

**La caracterización de la seguridad de Tecentriq en monoterapia se basa en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de  $> 13\ 000$  pacientes de todos los ensayos clínicos. La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq**

**Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia ensayos clínicos**



Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia <sup>n</sup>	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Miocarditis <sup>a</sup> [28]	-	-	-	Rara
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>c</sup>	30 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal <sup>d</sup>	11 (0,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis <sup>y</sup>	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus <sup>e</sup>	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>o</sup>	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>f</sup>	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	477 (15,0 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>g</sup>	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo <sup>h</sup>	131 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Escalofríos	207 (6,5 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	1142 (35,9 %)	109 (3,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	461 (14,5 %)	63 (2,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	186 (5,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	638 (20,1 %)	17 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión <sup>h</sup>	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis <sup>i</sup>	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección urinaria <sup>p</sup>	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia <sup>v</sup>	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia <sup>w</sup>	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Hiper glucemia</b>	103	32	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	(3,2 %)	(1,0 %)		
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	441 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	487 (15,3 %)	52 (1,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor musculoesquelético <sup>r</sup>	489 (15,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Miositis <sup>t, u</sup> [53, 54]	13 (0,4%)	5 (0,2%)	0	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Síndrome de Guillain-Barré <sup>j</sup>	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis <sup>k</sup>	14 (0,4 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico <sup>2</sup>	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Nefritis <sup>5</sup> [45]	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	651 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia <sup>x</sup>	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Congestión nasal	101 (3,2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis <sup>l</sup>	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis	141 (4,4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>m</sup>	619 (19,5 %)	34 (1,1 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>a</sup> Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.

<sup>b</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida, tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitario, síndrome del enfermo eutiroideo, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis

aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.

<sup>h</sup> Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.

<sup>i</sup> Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmunitaria, lesión hepatocelular, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, lesión hepática, hemorragia por varices esofágicas y varices esofágicas.

<sup>j</sup> Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.

<sup>k</sup> Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.

<sup>l</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

<sup>m</sup> Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema papuloso, foliculitis, exantema maculoso, exfoliación cutánea, eritema multiforme, exantema pustuloso, dermatitis ampollosa, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, exantema generalizado, eritema palpebral, toxicidad cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, erupción cutánea tóxica, dermatitis exfoliativa generalizada, exantema exfoliativo, exantema palpebral, erupción fija, eritema generalizado, exantema papuloescamoso, exantema vesicular.

<sup>n</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

<sup>o</sup> Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.

<sup>p</sup> Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.

<sup>q</sup> Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- <sup>r</sup> Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo.
- <sup>s</sup> Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.
- <sup>t</sup> Incluye notificaciones de miositis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.
- <sup>u</sup> Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.
- <sup>v</sup> Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.
- <sup>w</sup> Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.
- <sup>x</sup> Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO<sub>2</sub> disminuida.
- <sup>y</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
- <sup>z</sup> Incluye notificación de miastenia grave.

#### Tecentriq en tratamiento combinado:

En la tabla 3 se resumen RA adicionales identificadas en ensayos clínicos (no notificadas en ensayos del uso en monoterapia) como asociadas al uso de Tecentriq en el tratamiento de combinación en múltiples indicaciones. También se presentan las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (consúltese la tabla 2).

**Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que recibieron tratamiento de combinación con Tecentriq en ensayos clínicos**



Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia*	1608 (36,8 %)	631 (14,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Linfopenia <sup>*,k</sup>	145 (3,3 %)	63 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neutropenia <sup>*,a</sup>	1565 (35,8 %)	1070 (24,5 %)	6 (0,1 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia <sup>*,f, b</sup>	1211 (27,7 %)	479 (11,0 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Leucopenia <sup>*,i</sup>	571 (13,1 %)	245 (5,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>*,*,c</sup>	586 (13,4 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipertiroidismo <sup>+</sup>	193 (4,4 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Insuficiencia suprarrenal <sup>*,*,d</sup>	40 (0,9 %)	8 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente
Hipofisitis <sup>*,e</sup>	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estreñimiento*	1123 (25,7 %)	24 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	351 (8,0 %)	23 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico* [69]	451 (10,3 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección pulmonar <sup>*,*,h</sup>	564 (12,9 %)	226 (5,2 %)	26 (0,6 %)	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	200 (4,6 %)	26 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Creatinina en sangre aumentada <sup>l</sup>	255 (5,8 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hipomagnesemia <sup>*,j</sup>	403 (9,2 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareo*	408 (9,3 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disgeusia <sup>a</sup>	269 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Cefalea <sup>a</sup>	612 (14,0 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Neuropatía periférica <sup>a,f</sup>	1007 (23,0 %)	107 (2,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síncope <sup>a</sup>	68 (1,6 %)	36 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Nefritis <sup>a,m</sup>	23 (0,5 %)	15 (0,3%)	0 (0 %)	Poco frecuente
Proteinuria <sup>a,s</sup>	359 (8,2 %)	61 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disfonía <sup>a</sup>	236 (5,4 %)	4 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia <sup>a</sup>	1152 (26,4 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión <sup>a,n</sup> [59]	611 (14,0 %)	258 (5,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- \* RA con una diferencia de frecuencia  $\geq 5$  % (todos los grados) o  $\geq 2$  % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.
- † La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con Tecentriq.
- <sup>a</sup> Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.
- <sup>b</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.
- <sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tiotropina en sangre elevada, tiotropina en sangre disminuida, tiroiditis autoinmune, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida, trastorno tiroideo, tiroxina libre elevada, tiroxina elevada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre elevada, tiotropina en sangre anormal, síndrome del enfermo eutiroideo, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente y tiroiditis crónica.
- <sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis y deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.
- <sup>e</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
- <sup>f</sup> Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, neuropatía autoinmune, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, neuropatía tóxica e infección de nervio periférico.
- <sup>g</sup> Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria, síndrome nefrótico, anormalidad de la orina y albuminuria.
- <sup>h</sup> Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paraneoplásica, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y piodonotórax.
- <sup>i</sup> Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.
- <sup>j</sup> Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.
- <sup>k</sup> Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.
- <sup>l</sup> Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.
- <sup>m</sup> Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointersticial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangioproliferativa.
- <sup>n</sup> Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada y retinopatía hipertensiva.
- <sup>o</sup> Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total e hipotricosis.

#### Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con Tecentriq en monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con Tecentriq administrado en combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con Tecentriq en monoterapia. Consúltese el tratamiento de las siguientes afecciones en Advertencias y precauciones generales.

#### Neumonitis inmunomediada:

La neumonitis se registró en el 2,7% (87/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia.

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



De los 87 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 0,1 a 24,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 a 21,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del Tecentriq en 12 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (51/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Hepatitis inmunomediada:

La hepatitis se registró en el 2,0 % (62/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 62 pacientes, dos eventos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 0 a 22,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis implicó la suspensión de Tecentriq en 6 (0,2 %) pacientes. La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Colitis inmunomediada:

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Endocrinopatías inmunomediadas:

##### Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo se registró en el 5,2 % (164/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (intervalo: de 0 a 31,3 meses).

El hipertiroidismo se registró en el 0,9 % (30/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (intervalo: de 0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 0+ a 17,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

##### Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,3 % (11/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,5 meses (intervalo: de 0,1 a 19,0 meses). La mediana de la duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 0 a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3 % (9/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

##### Hipofisitis

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se produjo una hipofisitis en  $<0,1\%$  (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 7,2 meses (intervalo: de 0,8 a 13,7 meses). Un paciente necesitó el uso de corticosteroides, y se retiró el tratamiento con Tecentriq.

Se produjo una hipofisitis en un  $0,8\%$  (3/393) de los pacientes tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7,7 meses (intervalo de valores: 5,0 a 8,8 meses). Los tres pacientes necesitaron un uso de corticosteroides.

#### Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el  $0,3\%$  (10/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0,1 a 15,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 3 ( $<0,1\%$ ) pacientes.

#### Meningoencefalitis inmunomediada

La meningoencefalitis se registró en  $0,4\%$  (14/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 0,5 meses (intervalo: de 0 a 12,5 meses). La mediana de la duración fue de 0,7 meses (intervalo: de 0,2 a 14,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). En el  $0,2\%$  (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq se produjo una meningoencefalitis que requirió el uso de corticosteroides; en 4 ( $0,1\%$ ) pacientes la meningoencefalitis motivó la retirada de Tecentriq.

#### Neuropatías inmunomediadas

Las neuropatías, incluidos el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el  $0,2\%$  (5/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la retirada de Tecentriq en 1 ( $<0,1\%$ ) paciente. El síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en  $<0,1\%$  (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Pancreatitis inmunomediada

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el  $0,6\%$  (18/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,3 a 16,9 meses). La mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: de 0,1 a 12,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La pancreatitis motivó la retirada de Tecentriq en 3 ( $<0,1\%$ ) pacientes. La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el  $0,1\%$  (4/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

#### Miositis inmunomediada

La miositis se registró en el  $0,4\%$  (13/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,1 meses (intervalo: 0,7-11,0 meses). La mediana de la duración fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,7 a 22,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La miositis motivó la retirada de Tecentriq en 1 ( $<0,1\%$ ) paciente. La miositis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el  $0,2\%$  (7/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.



### **Nefritis inmunomediada**

La nefritis se registró en <0,1 % (3/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 13,1 meses (intervalo: de 9,0 a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 meses (intervalo: de 0,5 a 9,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La nefritis motivó la retirada de Tecentriq en 2 (<0,1 %) pacientes. En un paciente fue necesario usar corticosteroides.

### **Experiencia Poscomercialización**

No se han identificado nuevas reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización.

### **Nuevas interacciones:**

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

No se han realizado con el atezolizumab estudios farmacocinéticos formales de interacciones farmacológicas. Dado que el atezolizumab es eliminado de la circulación a través de procesos catabólicos, no se prevén interacciones farmacológicas de tipo metabólico.

### **3.5.3. : ENGERIX®-B 20 SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Expediente : 34354  
Radicado : 20201218529  
Fecha : 23/11/2020  
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

#### **Composición:**

Cada dosis de 1mL de suspensión inyectable contiene Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B purificado (HBSAG) equivalente a 20ug derivada de plasma

Forma farmacéutica: suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Inmunización activa contra la hepatitis B

Contraindicaciones: (Del Registro)

Adminístrese con precaución durante el embarazo, en ancianos y en pacientes inmunocomprometidos.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GDS15/IP11 de 12 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20201218529
- Información para Prescribir versión GDS15/IP11 de 12 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20201218529

Nueva dosificación y grupo etario:

Posología y *Administración*

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Posología

Vacuna de la dosis de 20 µg. La dosis de 20 µg (en 1 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 20 años o mayores.

Vacuna de la dosis de 10 µg. La dosis de 10 µg (en 0.5 ml de suspensión) es para el uso en recién nacidos, lactantes y niños hasta 19 años de edad inclusive.

Sin embargo, la vacuna de 20 µg también se puede utilizar en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, en forma de un programa de 2 dosis en casos de bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando pueda garantizarse el cumplimiento con el ciclo completo de vacunación (véase el epígrafe "Farmacodinamia").

### Programa de vacunación primario

-Todos los sujetos:

Un programa de 0, 1 y 6 meses proporciona una protección óptima en el mes 7 y produce títulos de anticuerpos altos. Un programa acelerado, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, protegerá de forma más rápida, y se espera que invite a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con este programa, deberá administrarse una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar la protección a largo plazo, ya que los títulos después de la tercera dosis son menores que los obtenidos después del programa de 0, 1 y 6 meses. En lactantes, este programa permitirá la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.

- Sujetos de 20 años de edad y mayores:

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiera una inducción de la protección incluso más rápida, por ej., personas que viajan a áreas muy endémicas y quienes comienzan un ciclo de vacunación contra la hepatitis B el mes anterior a marcharse, se podrá seguir un programa de tres inyecciones intramusculares que se administrarán los días 0, 7 y 21. Cuando se aplica este programa, se recomienda una cuarta dosis 12 meses después de la primera dosis (véase el epígrafe "Farmacodinamia" para los índices de seroconversión).

-Sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive:

Se podrá administrar la vacuna de 20 µg a sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, conforme a un programa de 0 y 6 meses. Sin embargo, en este caso, es posible que no se obtenga una protección contra la hepatitis B hasta después de la segunda dosis (véase el epígrafe "Farmacodinamia"). Por lo tanto, sólo se debe seguir este programa cuando haya un bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando se pueda garantizar que se va a completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Si no se pueden garantizar las dos condiciones (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de 3 dosis o el acelerado de la vacuna de 10 µg.

-Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de 16 años y mayores:

El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis, es cuatro dosis dobles [4x(2 x 20 µg)] el día elegido, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses de la fecha de la primera dosis. Deberá ajustarse el programa de inmunización para garantizar que el título de anticuerpos contra la hepatitis B permanezca igual o mayor que el nivel de protección aceptado de 10 UI/l.

-Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o de 0, 1 y 6 meses de Engerix-B 10 µg. En base a la experiencia en adultos, la vacunación con una dosis mayor de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Hay que considerar la realización de pruebas serológicas después de la vacunación.

Podrán ser necesarias dosis adicionales de vacuna para garantizar un nivel de protección contra la hepatitis B  $\geq 10$  UI/l.

-Sospecha de exposición o exposición conocida al VHB:

En circunstancias en las que la exposición al VHB se haya producido recientemente (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix-B simultáneamente con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB), que se debe administrar, no obstante, en un lugar diferente (véase el epígrafe “Interacciones”). Se aconseja el programa de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses.

-Recién nacidos cuyas madres sean portadoras del VHB:

La inmunización con Engerix-B (10 µg) de estos recién nacidos deberá iniciarse al nacer, y deberá seguirse uno de los dos programas de inmunización. Podrá utilizarse el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o el de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, el primer programa proporciona una respuesta inmune más rápida.

Cuando estén disponibles, deberán administrarse IgHB de forma simultánea con Engerix-B en un lugar de inyección distinto, ya que así se podrá aumentar la eficacia protectora.

Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.

Dosis de refuerzo

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan en la actualidad una dosis de refuerzo que debe respetarse.

Para pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos, se recomiendan dosis de refuerzo para asegurar un nivel de anticuerpos  $\geq 10$  UI/l.

Existen datos disponibles sobre la dosis de refuerzo, que indican que ésta se tolera de la misma forma que el ciclo de vacunación primario.

Vía de Administración

Engerix-B debe inyectarse por vía intramuscular en la región deltoidea en adultos y en niños o en la región anterolateral del muslo en recién nacidos, lactantes y niños pequeños. La vacuna puede administrarse de manera excepcional por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o trastornos de coagulación.

Engerix-B no debe administrarse en la región glútea o intradermicamente, ya que ello puede conducir a una menor respuesta inmune.

Nuevas reacciones adversas:

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 5300 pacientes.



Las frecuencias se comunican como:

- Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes: ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes: ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- Raras: ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )
- Muy raras: ( $< 1/10.000$ )

Tipo de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía
Trastornos de la nutrición y el metabolismo	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (muy frecuente con la formulación de 10 $\mu g$ ), somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rara	Exantema, prurito, urticaria
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia
	Rara	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, malestar, reacción en el sitio de inyección (como induración), fiebre ( $\geq 37.5^{\circ}C$ )
	Poco frecuente	Síntomas pseudo-gripales
<b>Datos de post-marketing</b>		
Infecciones e	Meningitis	

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infestaciones	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Trombocitopenia
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, convulsiones, hipoestesia, encefalitis, encefalopatía, neuropatía, neuritis
Trastornos vasculares	Hipotensión, vasculitis
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular

En un ensayo comparativo en sujetos de 11 años a 15 años de edad inclusive, la incidencia de síntomas locales y generales solicitados comunicados después de un esquema de dos dosis de Engerix-B 20 µg fue globalmente similar a la incidencia comunicada después del esquema convencional de tres dosis de Engerix-B 10 µg.

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión GDS15/IP11 de 12 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20201218529**
- **Información para Prescribir versión GDS15/IP11 de 12 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20201218529**

**Nueva dosificación y grupo etario:**

**Posología y Administración:**

**Posología:**

**Vacuna de la dosis de 20 µg. La dosis de 20 µg (en 1 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 20 años o mayores.**

**Vacuna de la dosis de 10 µg. La dosis de 10 µg (en 0.5 ml de suspensión) es para el uso en recién nacidos, lactantes y niños hasta 19 años de edad inclusive.**

**Sin embargo, la vacuna de 20 µg también se puede utilizar en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, en forma de un programa de 2 dosis en casos de bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando pueda garantizarse el cumplimiento con el ciclo completo de vacunación.**

**Programa de vacunación primario:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**-Todos los sujetos:**

Un programa de 0, 1 y 6 meses proporciona una protección óptima en el mes 7 y produce títulos de anticuerpos altos. Un programa acelerado, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, protegerá de forma más rápida, y se espera que invite a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con este programa, deberá administrarse una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar la protección a largo plazo, ya que los títulos después de la tercera dosis son menores que los obtenidos después del programa de 0, 1 y 6 meses. En lactantes, este programa permitirá la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.

**- Sujetos de 20 años de edad y mayores:**

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiera una inducción de la protección incluso más rápida, por ej., personas que viajan a áreas muy endémicas y quienes comienzan un ciclo de vacunación contra la hepatitis B el mes anterior a marcharse, se podrá seguir un programa de tres inyecciones intramusculares que se administrarán los días 0, 7 y 21. Cuando se aplica este programa, se recomienda una cuarta dosis 12 meses después de la primera dosis.

**-Sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive:**

Se podrá administrar la vacuna de 20 µg a sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, conforme a un programa de 0 y 6 meses. Sin embargo, en este caso, es posible que no se obtenga una protección contra la hepatitis B hasta después de la segunda dosis. Por lo tanto, sólo se debe seguir este programa cuando haya un bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando se pueda garantizar que se va a completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Si no se pueden garantizar las dos condiciones (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de 3 dosis o el acelerado de la vacuna de 10 µg.

**-Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de 16 años y mayores:**

El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis, es cuatro dosis dobles [4x(2 x 20 µg)] el día elegido, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses de la fecha de la primera dosis. Deberá ajustarse el programa de inmunización para garantizar que el título de anticuerpos contra la hepatitis B permanezca igual o mayor que el nivel de protección aceptado de 10 UI/l.

**-Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos:**

Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o de 0, 1 y 6 meses de Engerix-B 10 µg. En base a la experiencia en adultos, la vacunación con una dosis mayor de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Hay que considerar la realización de pruebas serológicas después de la vacunación.



Podrán ser necesarias dosis adicionales de vacuna para garantizar un nivel de protección contra la hepatitis B  $\geq 10$  UI/l.

**-Sospecha de exposición o exposición conocida al VHB:**

En circunstancias en las que la exposición al VHB se haya producido recientemente (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix-B simultáneamente con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB), que se debe administrar, no obstante, en un lugar diferente. Se aconseja el programa de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses.

**-Recién nacidos cuyas madres sean portadoras del VHB:**

La inmunización con Engerix-B (10  $\mu$ g) de estos recién nacidos deberá iniciarse al nacer, y deberá seguirse uno de los dos programas de inmunización. Podrá utilizarse el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o el de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, el primer programa proporciona una respuesta inmune más rápida.

Cuando estén disponibles, deberán administrarse IgHB de forma simultánea con Engerix-B en un lugar de inyección distinto, ya que así se podrá aumentar la eficacia protectora.

Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.

**Dosis de refuerzo:**

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan en la actualidad una dosis de refuerzo que debe respetarse.

Para pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos, se recomiendan dosis de refuerzo para asegurar un nivel de anticuerpos 10 UI/l.

Existen datos disponibles sobre la dosis de refuerzo, que indican que ésta se tolera de la misma forma que el ciclo de vacunación primario.

**Vía de Administración:**

Engerix-B debe inyectarse por vía intramuscular en la región deltoidea en adultos y en niños o en la región anterolateral del muslo en recién nacidos, lactantes y niños pequeños. La vacuna puede administrarse de manera excepcional por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o trastornos de coagulación.

Engerix-B no debe administrarse en la región glútea o intradermicamente, ya que ello puede conducir a una menor respuesta inmune.

**Nuevas reacciones adversas:**

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 5300 pacientes.

**Las frecuencias se comunican como:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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: ( $< 1/10.000$ )

Tipo de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía
Trastornos de la nutrición y el metabolismo	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (muy frecuente con la formulación de 10 $\mu g$ ), somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rara	Exantema, prurito, urticaria
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia
	Rara	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, malestar, reacción en el sitio de inyección (como induración), fiebre ( $\geq 37.5^{\circ}C$ )
	Poco frecuente	Síntomas pseudo-gripales
<b>Datos de post-marketing</b>		
Infecciones e	Meningitis	

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



infestaciones	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Trombocitopenia
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, convulsiones, hipoestesia, encefalitis, encefalopatía, neuropatía, neuritis
Trastornos vasculares	Hipotensión, vasculitis
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular

En un ensayo comparativo en sujetos de 11 años a 15 años de edad inclusive, la incidencia de síntomas locales y generales solicitados comunicados después de un esquema de dos dosis de Engerix-B 20 µg fue globalmente similar a la incidencia comunicada después del esquema convencional de tres dosis de Engerix-B 10 µg.

#### 3.5.4. TECENTRIQ

Expediente : 20145962  
Radicado : 20201250663  
Fecha : 22/12/2020  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:  
Cada vial de 20ml contiene 1200mg Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir Atezolizumab.

2. Tecentriq, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir Tecentriq.

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

#### Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

#### Neumonitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. En caso de neumonitis de grado 2 se suspenderá la administración de Tecentriq y se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides durante un periodo  $\geq 1$  mes.

El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá permanentemente en caso de neumonitis de grado 3 o 4.

#### Hepatitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartato-aminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. El tratamiento con Tecentriq se suspenderá si las alteraciones de grado 2 (concentración de ALT o AST más de 3 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN] o bilirrubinemia más de 1,5 veces por encima del LSN) persisten más de 5-7 días; en tal caso, se debe iniciar el tratamiento con 1-2 mg/kg de prednisona al día o su equivalente. Si los valores de las pruebas de la función hepática mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\leq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de eventos de grado 3 o 4 (concentración de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN o bilirrubinemia más de 3 veces por encima del LSN).

#### Colitis inmunomediada

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse en caso de diarrea (aumento de  $\geq 4$  deposiciones al día respecto al valor inicial) o colitis (sintomática) de grado 2 o 3. En caso de diarrea o colitis de grado 2, si los síntomas persisten más de 5 días o se repiten se instaurará tratamiento con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Se debe tratar la diarrea o la colitis de grado 3 con corticosteroides i.v. (1-2 mg/kg al día de metilprednisolona o su equivalente) y pasar a los corticosteroides orales (1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente) cuando el cuadro haya mejorado. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\geq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mejora hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq se retirará permanentemente en caso de diarrea o colitis de grado 4 (potencialmente mortal; indicación de una intervención urgente).

#### Endocrinopatías inmunomediadas

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Pueden recibir Tecentriq los pacientes con resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea que estén asintomáticos. En caso de hipotiroidismo sintomático, se retirará Tecentriq y se instaurará tratamiento de sustitución con hormona tiroidea, según sea necesario. El hipotiroidismo aislado puede manejarse con el tratamiento de sustitución y sin necesidad de corticosteroides. En cuanto al hipertiroidismo sintomático, se suspenderá la administración de Tecentriq y se iniciará tratamiento con un fármaco antitiroideo, como el tiamazol o el carbimazol, según sea necesario. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y haya mejorado la función tiroidea. En caso de insuficiencia suprarrenal sintomática, se debe interrumpir la administración de Tecentriq e instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se debe proseguir con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducirá progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si mejora el evento hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, si se ha reducido la dosis de corticosteroides hasta  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente y si el paciente se encuentra estable siguiendo el tratamiento de sustitución (si fuera preciso administrarlo). Se debe instaurar tratamiento con insulina en caso de diabetes mellitus de tipo 1. Si el paciente presenta una hiperglucemia de grado  $\geq 3$  (glucemia en ayunas  $>250-500$  mg/dl), se suspenderá la administración de Tecentriq. Se puede reanudar el tratamiento con Tecentriq si se consigue el control metabólico con el tratamiento de sustitución con insulina.

#### Meningoencefalitis inmunomediada.

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de meningitis o encefalitis de cualquier grado. Se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando el paciente haya mejorado, se pasará al tratamiento por vía oral con 1-2 mg/kg al día de prednisona o su equivalente. Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se debe disminuir progresivamente la dosis de corticosteroides, durante un periodo  $\geq 1$  mes.

#### Neuropatías inmunomediadas:

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. El tratamiento con Tecentriq debe suspenderse permanentemente en caso de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré de cualquier grado. Se considerará la instauración de tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente.

#### Pancreatitis inmunomediada

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Se suspenderá el tratamiento con Tecentriq en caso de aumento de la concentración sérica de amilasa o lipasa de grado  $\geq 3$  ( $>2$  veces por encima del LSN) o de pancreatitis de grado 2 o 3; se debe instaurar tratamiento con 1-2 mg/kg al día de metilprednisolona por vía i.v. o su equivalente. Cuando hayan mejorado los síntomas, se proseguirá con 1-2 mg/kg al día de prednisona por vía oral o su equivalente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si las concentraciones séricas de amilasa y lipasa mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas, o si los síntomas de pancreatitis han desaparecido, y si la dosis de corticosteroides se ha reducido hasta  $\leq 10$  mg diarios de prednisona por vía oral o su equivalente. Se retirará permanentemente el tratamiento con Tecentriq en caso de pancreatitis de grado 4 o de pancreatitis recidivante de cualquier grado.

#### Poblaciones especiales

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

#### Toxicidad embriofetal

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo elevado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal. Se debe informar a las embarazadas de los posibles riesgos para el feto. Se advertirá a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que han de utilizar métodos anticonceptivos muy eficaces durante el tratamiento con Tecentriq y durante los 5 meses siguientes a la última dosis.

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

- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión noviembre de 2020 - CDS 25.0 allegado mediante Radicado No. 20201250663
- Información para Prescribir versión noviembre de 2020 - CDS 25.0 allegado mediante Radicado No. 20201250663

Nueva dosificación/grupo etario:

#### Posología y forma de administración

##### Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.



La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

#### Tecentriq en monoterapia

##### *CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L*

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

#### Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administren el mismo día.

##### *CPNM no epidermoide tratado en 1L*

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra según sus esquemas posológicos mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

#### CHC

Tecentriq en combinación con bevacizumab

Tecentriq se administra según sus esquemas posológicos mediante infusión i.v. y el bevacizumab se administra en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.

#### Duración del tratamiento

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Eficacia*) o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

#### Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

#### Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

##### *Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas*

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas (v. los apartados 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos).

Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas [1, 26, 27, 28, 34, 53, 67]



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	<u>Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta &gt;3x a ≤10x LSN</u>	<u>Suspender transitoriamente<sup>1</sup></u>
	<u>Si la AST o la ALT es &gt;1 a ≤3x LSN al inicio y aumenta hasta &gt;5x a ≤10x LSN</u>	
	<u>Si la AST o la ALT es &gt;3x a ≤5x LSN al inicio y aumenta hasta &gt;8x a ≤10x LSN</u>	
	<u>Si la AST o la ALT aumenta hasta &gt;10x LSN o la bilirubina total aumenta hasta &gt;3x LSN</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup> Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Diabetes tipo 1 inmunomediada</b>	Para la hiperglucemia de grado $\geq 3$ (glucemia en ayunas $> 250$ mg/dl)	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar tratamiento con insulina
<b>Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré</b>	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Pancreatitis inmunomediada</b>	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado $\geq 3$ ( $> 2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
<b>Miocarditis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
<b>Miositis inmunomediada</b>	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Nefritis inmunomediada</b>	<b>Grado 2</b> (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	<b>Suspender transitoriamente<sup>1</sup></b>
	<b>Grado 3</b> (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	<b>Interrumpir definitivamente</b>
<b>Reacciones relacionadas con la infusión</b>	<b>Grado 1 o 2</b>	<b>Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento</b> <b>Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores</b>
	<b>Grado 3 o 4</b>	<b>Interrumpir definitivamente</b>
<b>Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves</b>	<b>Grado 3</b> <b>o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidérmica tóxica<sup>3</sup></b>	<b>Suspender transitoriamente</b>
	<b>Grado 4</b> <b>o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados<sup>3</sup></b>	<b>Interrumpir definitivamente</b>

1 Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a  $\leq 10$  mg/día de prednisona oral o su equivalente.

2 El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado  $\leq 1$ , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado  $\leq 1$  en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a  $\leq 10$  mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de  $\leq 10$  mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

### Pautas posológicas especiales

#### Uso en pediatría

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años. (v. 2.5.4 *Uso en pediatría* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

#### *Uso en geriatría*

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad (v. 2.5.5 *Uso en geriatría* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

#### *Insuficiencia renal*

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

#### *Insuficiencia hepática*

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). [68]

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Advertencias y precauciones generales

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

#### *Neumonitis inmunomediada*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartatoaminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

#### *Colitis inmunomediada*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis (v. 2.6.1 *Reacciones adversas, Ensayos clínicos*). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

#### *Endocrinopatías inmunomediadas*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1, incluida la



cetoacidosis diabética (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

#### *Meningoencefalitis inmunomediada*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

#### *Neuropatías inmunomediadas*

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

#### *Pancreatitis inmunomediada*

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

#### *Miocarditis inmunomediada [28]*

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

#### *Miositis inmunomediada [53]*

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. Consúltense en el apartado 2.2 Posología y forma de administración las modificaciones de la dosis recomendadas.

#### *Nefritis inmunomediada [45]*

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal. Consúltense en el apartado 2.2 Posología y forma de administración las modificaciones recomendadas de la dosis.

#### *Reacciones relacionadas con la infusión [34]*

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq (v. 2.6.1 Reacciones adversas, Ensayos clínicos). Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado 2.2. Posología y forma de administración.

#### *Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas [82]*

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas, incluidos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes que han recibido Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar presuntas reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. Teniendo en cuenta la intensidad de la reacción adversa, en caso de reacciones cutáneas de grado 3 se suspenderá transitoriamente la administración de Tecentriq hasta que alcancen un grado  $\leq 1$ , o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 se retirará permanentemente Tecentriq, y se deben administrar corticoesteroides (v. apartado 2.2).

Ante presuntas reacciones adversas cutáneas graves, se debe derivar a los pacientes a un especialista para su posterior diagnóstico y tratamiento. Se suspenderá transitoriamente Tecentriq en los pacientes con presunto síndrome de Stevens-Johnson y presunta necrólisis epidérmica crónica. En caso de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica crónica confirmados, se retirará Tecentriq permanentemente.

Se debe actuar con cautela cuando se plantee el uso de Tecentriq en pacientes que hayan presentado con anterioridad una reacción adversa cutánea grave o potencialmente mortal mientras recibían tratamiento con otro antineoplásico inmunoestimulante.

#### *Poblaciones especiales*

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

#### *Toxicidad embriofetal*

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

Nuevas reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10000$ ).

La caracterización de la seguridad de Tecentriq en monoterapia se basa en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de  $> 13\ 000$  pacientes de todos los ensayos clínicos.

La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia ensayos clínicos



Reacción adversa (MedDRA)	Tecentrig (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia <sup>n</sup>	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Miocarditis <sup>a</sup> [28]	-	-	-	Rara
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>c</sup>	30 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal <sup>d</sup>	11 (0,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis <sup>y</sup>	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus <sup>e</sup>	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>o</sup>	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>f</sup>	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	477 (15,0 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>g</sup>	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo <sup>h</sup>	131 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Escalofríos	207 (6,5 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	1142 (35,9 %)	109 (3,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	461 (14,5 %)	63 (2,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	186 (5,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	638 (20,1 %)	17 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión <sup>h</sup>	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis <sup>i</sup>	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección urinaria <sup>p</sup>	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia <sup>v</sup>	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia <sup>w</sup>	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiper glucemia	103 (3,2 %)	32 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	441 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	487 (15,3 %)	52 (1,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor musculoesquelético <sup>f</sup>	489 (15,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Miositis <sup>t, u</sup> [53, 54]	13 (0,4%)	5 (0,2%)	0	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	<u>352</u> <u>(11,1 %)</u>	<u>10</u> <u>(0,3 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Muy frecuente</u>
Síndrome de Guillain-Barré <sup>j</sup>	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis <sup>k</sup>	14 (0,4 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico <sup>z</sup>	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Creatinina en sangre aumentada <sup>aa</sup>	<u>171</u> <u>(5,4 %)</u>	<u>14</u> <u>(0,4 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
Nefritis <sup>s</sup> [45]	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	651 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia <sup>x</sup>	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis <sup>l</sup>	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis <sup>bb</sup>	<u>280</u> <u>(8,8 %)</u>	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>m</sup>	613 (19,3 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Piel seca	<u>187</u> <u>(5,9 %)</u>	<u>1</u> <u>(&lt;0,1 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
Trastornos psoriásicos <sup>cc</sup>	<u>19</u> <u>(0,6 %)</u>	<u>2</u> <u>(&lt;0,1 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Poco frecuente</u>
Reacciones adversas cutáneas graves <sup>dd</sup>	<u>22</u> <u>(0,7 %)</u>	<u>3</u> <u>(&lt;0,1 %)</u>	<u>1 (&lt;0,1 %)</u>	<u>Poco frecuente</u>
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- <sup>a</sup> Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.
- <sup>b</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida, tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitario, síndrome del enfermo eutiroides, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.
- <sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.
- <sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.
- <sup>e</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.
- <sup>f</sup> Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.
- <sup>g</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.
- <sup>h</sup> Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.
- <sup>i</sup> Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmunitaria, lesión hepatocelular, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, lesión hepática, hemorragia por varices esofágicas y varices esofágicas.
- <sup>j</sup> Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.
- <sup>k</sup> Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.
- <sup>l</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.
- <sup>m</sup> Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema papuloso, foliculitis, exantema maculoso, exfoliación cutánea, exantema pustuloso, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, eritema palpebral, toxicidad cutánea, exantema palpebral, erupción fija, exantema papuloescamoso, exantema vesicular, ampolla, ampolla labial, penfigoide, ampolla hemorrágica bucal.
- <sup>n</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.
- <sup>o</sup> Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.
- <sup>p</sup> Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.
- <sup>q</sup> Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea.
- <sup>r</sup> Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo.
- <sup>s</sup> Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.



- <sup>t</sup> Incluye notificaciones de miositis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.
- <sup>u</sup> Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.
- <sup>v</sup> Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.
- <sup>w</sup> Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.
- <sup>x</sup> Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO<sub>2</sub> disminuida.
- <sup>y</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
- <sup>z</sup> Incluye notificación de miastenia grave.
- <sup>aa</sup> Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.
- <sup>bb</sup> Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinorrea.
- <sup>cc</sup> Incluye notificaciones de dermatitis psoriasiforme y psoriasis.
- <sup>dd</sup> Incluye notificaciones de dermatitis ampollosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, necrólisis epidérmica tóxica.

#### *Tecentriq en tratamiento combinado*

En la tabla 3 se resumen RA adicionales identificadas en ensayos clínicos (no notificadas en ensayos del uso en monoterapia) como asociadas al uso de Tecentriq en el tratamiento de combinación en múltiples indicaciones. También se presentan las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (consúltese la tabla 2) [44, 49, 55, 59, 69].

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que recibieron tratamiento de combinación con Tecentriq en ensayos clínicos [44, 49, 55, 59, 69]



Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia*	1608 (36,8 %)	631 (14,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Linfopenia* <sup>k</sup>	145 (3,3 %)	63 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neutropenia* <sup>a</sup>	1565 (35,8 %)	1070 (24,5 %)	6 (0,1 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia* <sup>±, b</sup>	1211 (27,7 %)	479 (11,0 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Leucopenia* <sup>l</sup>	571 (13,1 %)	245 (5,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo* <sup>±, c</sup>	586 (13,4 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipertiroidismo <sup>±</sup>	193 (4,4 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Insuficiencia suprarrenal* <sup>±, d</sup>	40 (0,9 %)	8 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente
Hipofisitis <sup>±, e</sup>	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estreñimiento*	1123 (25,7 %)	24 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	351 (8,0 %)	23 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico* [69]	451 (10,3 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección pulmonar <sup>+,*,h</sup>	564 (12,9 %)	226 (5,2 %)	26 (0,6 %)	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	200 (4,6 %)	26 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hipomagnesemia <sup>*,i</sup>	403 (9,2 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareo <sup>*</sup>	408 (9,3 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disgeusia <sup>*</sup>	269 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neuropatía periférica <sup>*,f</sup>	1007 (23,0 %)	107 (2,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síncope <sup>*</sup>	68 (1,6 %)	36 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Nefritis <sup>‡,m</sup>	23 (0,5 %)	15 (0,3%)	0 (0 %)	Poco frecuente
Proteinuria <sup>*,g</sup>	359 (8,2 %)	61 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disfonía <sup>*</sup>	236 (5,4 %)	4 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<u>Nasofaringitis<sup>o</sup></u>	<u>442 (10,1 %)</u>	<u>1 (&lt;0,1 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Muy frecuente</u>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia <sup>o</sup>	1152 (26,4 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<u>Reacciones adversas cutáneas graves<sup>p</sup></u>	<u>27 (0,6 %)</u>	<u>8 (0,2 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Poco frecuente</u>
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión <sup>*,n</sup> [59]	611 (14,0 %)	258 (5,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

\* RA con una diferencia de frecuencia  $\geq 5$  % (todos los grados) o  $\geq 2$  % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.

‡ La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con Tecentriq.

- <sup>a</sup> Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.
- <sup>b</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.
- <sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotropina en sangre elevada, tirotropina en sangre disminuida, tiroiditis autoinmune, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida, trastorno tiroideo, tiroxina libre elevada, tiroxina elevada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre elevada, tirotropina en sangre anormal, síndrome del enfermo eutiroideo, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente y tiroiditis crónica.
- <sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis y deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.
- <sup>e</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
- <sup>f</sup> Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, neuropatía autoinmune, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, neuropatía tóxica e infección de nervio periférico.
- <sup>g</sup> Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria, síndrome nefrótico, anormalidad de la orina v albuminuria.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- <sup>n</sup> Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paraneoplásica, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y piodramo.
- <sup>l</sup> Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.
- <sup>j</sup> Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.
- <sup>k</sup> Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.
- <sup>l</sup> Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.
- <sup>m</sup> Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointersticial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangioproliferativa.
- <sup>n</sup> Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada y retinopatía hipertensiva.
- <sup>o</sup> Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total e hipotricosis.
- <sup>p</sup> Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinorrea.
- <sup>q</sup> Incluye notificaciones de dermatitis ampollosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis cutánea (se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).

#### *Información adicional sobre determinadas reacciones adversas*

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con Tecentriq en monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con Tecentriq administrado en combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con Tecentriq en monoterapia. Consúltense el tratamiento de las siguientes afecciones en el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

#### *Neumonitis inmunomediada*

La neumonitis se registró en el 2,7% (87/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 87 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 0,1 a 24,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 a 21,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del Tecentriq en 12 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (51/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### *Hepatitis inmunomediada*

La hepatitis se registró en el 2,0 % (62/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 62 pacientes, dos eventos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 0 a 22,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis implicó la suspensión de Tecentriq en 6 (0,2 %) pacientes. La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq [55].

#### *Colitis inmunomediada*

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.



### *Endocrinopatías inmunomediadas*

#### Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo se registró en el 5,2 % (164/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (intervalo: de 0 a 31,3 meses) [43].

El hipertiroidismo se registró en el 0,9 % (30/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (intervalo: de 0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 0+ a 17,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística) [43].

#### Insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,3 % (11/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,5 meses (intervalo: de 0,1 a 19,0 meses). La mediana de la duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 0 a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3 % (9/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq [43, 55].

#### Hipofisitis

Se produjo una hipofisitis en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 7,2 meses (intervalo: de 0,8 a 13,7 meses). Un paciente necesitó el uso de corticosteroides, y se retiró el tratamiento con Tecentriq [43].

Se produjo una hipofisitis en un 0,8 % (3/393) de los pacientes tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7,7 meses (intervalo de valores: 5,0 a 8,8 meses). Los tres pacientes necesitaron un uso de corticosteroides [43]. La hipofisitis motivó la retirada del tratamiento en un paciente.

#### Diabetes mellitus

La diabetes mellitus se registró en el 0,3 % (10/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0,1 a 15,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes [43, 55].

### *Meningoencefalitis inmunomediada*

La meningoencefalitis se registró en 0,4% (14/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 0,5 meses (intervalo: de 0 a 12,5 meses). La mediana de la duración fue de 0,7 meses (intervalo: de 0,2 a 14,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). En el 0,2% (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq se produjo una meningoencefalitis que requirió el uso de corticosteroides; en 4 (0,1 %) pacientes la meningoencefalitis motivó la retirada de Tecentriq [43, 55].

### *Neuropatías inmunomediadas*

Las neuropatías, incluidos el síndrome de Guillain- Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el 0,2 % (5/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. El



síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq [43].

#### *Pancreatitis inmunomediada*

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,3 a 16,9 meses). La mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: de 0,1 a 12,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La pancreatitis motivó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,1 % (4/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq [43].

#### *Miositis inmunomediada*

La miositis se registró en el 0,4 % (13/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,1 meses (intervalo: 0,7-11,0 meses). La mediana de la duración fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,7 a 22,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La miositis motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La miositis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,2% (7/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq [53, 54, 55].

#### *Nefritis inmunomediada*

La nefritis se registró en <0,1 % (3/3178) de los La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 13,1 meses (intervalo: de 9,0 a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 meses (intervalo: de 0,5 a 9,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La nefritis motivó la retirada de Tecentriq en 2 (<0,1 %) pacientes. En un paciente fue necesario usar corticosteroides [45, 55].

#### *Reacciones adversas cutáneas graves, inmunomediadas*

Se registraron reacciones adversas cutáneas graves en el 0,7 % (22/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,9 meses (intervalo: de 0,1 a 15,5 meses). La mediana de la duración del primer evento fue de 1,6 meses (intervalo: de 0 a 22,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). Las reacciones adversas cutáneas graves motivaron la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. Las reacciones adversas cutáneas graves que requirieron el uso de corticoesteroides sistémicos se registraron en el 0,2% (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia [82].

#### Experiencia Poscomercialización

No se han identificado nuevas reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización.

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

- **Modificación de dosificación/ grupo etario**
- **Modificación de precauciones o advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto versión noviembre de 2020 – CDS 25.0 allegado mediante Radicado No. 20201250663**
- **Información para Prescribir versión noviembre de 2020 – CDS 25.0 allegado mediante Radicado No. 20201250663**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Nueva dosificación/grupo etario:**

**Posología y forma de administración:**

**Instrucciones generales:**

**Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.**

**No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.**

**La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.**

**La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.**

**Tecentriq en monoterapia:**

**CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L:**

**La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.**

**Tecentriq en tratamiento combinado:**

**Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administren el mismo día.**

**CPNM no epidermoide tratado en 1L:**

**Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.**

**Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra según sus esquemas posológicos mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.**

**La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.**

**CHC:**

**Tecentriq en combinación con bevacizumab:**

**Tecentriq se administra según sus esquemas posológicos mediante infusión i.v. y el bevacizumab se administra en dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas.**

**Duración del tratamiento:**

**Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Dosis diferidas u omitidas:**

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

**Modificaciones de la dosis:**

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

**Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas:**

En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas.

**Tabla 1 Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas**

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes sin CHC	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada en pacientes con CHC	<u>Si la AST o la ALT se encuentra dentro de los límites normales al inicio y aumentan hasta &gt;3x a ≤10x LSN</u>	<u>Suspender transitoriamente<sup>1</sup></u>
	<u>Si la AST o la ALT es &gt;1 a ≤3x LSN al inicio y aumenta hasta &gt;5x a ≤10x LSN</u>	
	<u>Si la AST o la ALT es &gt;3x a ≤5x LSN al inicio y aumenta hasta &gt;8x a ≤10x LSN</u>	
	<u>Si la AST o la ALT aumenta hasta &gt;10x LSN o la bilirubina total aumenta hasta &gt;3x LSN</u>	<u>Interrumpir definitivamente</u>

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup> Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado $\geq 3$ (glucemia en ayunas $>250$ mg/dl)	Suspender transitoriamente <sup>2</sup> Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado $\geq 3$ ( $>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina >1,5-3,0 veces superior a la inicial o >1,5-3,0 veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente <sup>1</sup>
	Grado 3 (concentración de creatinina >3,0 veces superior a la inicial o >3,0-6,0 veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina >6,0 veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema/Reacciones adversas cutáneas graves	Grado 3 o presunto síndrome de Stevens-Johnson o presunta necrólisis epidémica tóxica <sup>3</sup>	Suspender transitoriamente
	Grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidémica tóxica confirmados <sup>3</sup>	Interrumpir definitivamente

1 Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

2 El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤1, se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

**Pautas posológicas especiales:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Uso en pediatría:**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

**Uso en geriatría:**

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

**Insuficiencia renal:**

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

**Insuficiencia hepática:**

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave.

**Nuevas precauciones y advertencias:**

**Advertencias y precauciones:**

**Advertencias y precauciones generales:**

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

**Neumonitis inmunomediada:**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de neumonitis, algunos mortales. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado Posología y forma de administración.

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hepatitis, algunos con desenlace mortal. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de hepatitis. Es preciso controlar la concentración de aspartatoaminotransferasa (AST), alanina-aminotransferasa (ALT) y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función hepática antes de comenzar el tratamiento. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado Posología y forma de administración.

**Colitis inmunomediada:**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de diarrea o colitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado Posología y forma de administración.

**Endocrinopatías inmunomediadas:**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipofisitis y diabetes mellitus de tipo 1,



incluida la cetoacidosis diabética. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de endocrinopatías. La función tiroidea debe vigilarse antes de iniciar el tratamiento con Tecentriq y periódicamente durante el mismo. Se considerará el manejo apropiado de los pacientes que presenten resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Los pacientes con anomalías en las pruebas de la función tiroidea que están asintomáticos pueden ser tratados con Tecentriq. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado Posología y forma de administración.

**Meningoencefalitis inmunomediada:**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de meningoencefalitis. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de meningitis o encefalitis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado Posología y forma de administración.

**Neuropatías inmunomediadas:**

Se han observado casos de síndrome miasténico, miastenia grave o síndrome de Guillain-Barré, que pueden ser potencialmente mortales, en pacientes tratados con Tecentriq. Se debe hacer el seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de neuropatía motora y sensitiva. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado Posología y forma de administración.

**Pancreatitis inmunomediada:**

En ensayos clínicos con Tecentriq se han observado casos de pancreatitis, incluido un aumento de la concentración de amilasa y lipasa en el suero. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas indicativos de una pancreatitis aguda. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado Posología y forma de administración.

**Miocarditis inmunomediada:**

Se han observado casos de miocarditis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miocarditis. Véanse las modificaciones de la dosis recomendadas en el apartado Posología y forma de administración.

**Miositis inmunomediada:**

Se han observado casos de miositis, incluidos casos mortales, en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de miositis. Consúltense en el apartado Posología y forma de administración las modificaciones de la dosis recomendadas.

**Nefritis inmunomediada:**

Se han observado casos de nefritis en ensayos clínicos con Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar alteraciones de la función renal. Consúltense en el apartado Posología y forma de administración las modificaciones recomendadas de la dosis.

**Reacciones relacionadas con la infusión:**

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en ensayos clínicos con Tecentriq. Véanse las modificaciones de las dosis recomendadas en el apartado Posología y forma de administración.

**Reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves inmunomediadas, incluidos casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, en pacientes que han recibido Tecentriq. Se debe vigilar a los pacientes para detectar presuntas reacciones cutáneas graves y se deben descartar otras causas. Teniendo en cuenta la intensidad de la reacción adversa, en caso de reacciones cutáneas de grado 3 se suspenderá transitoriamente la administración de Tecentriq hasta que alcancen un grado  $\leq 1$ , o en caso de reacciones cutáneas de grado 4 se retirará permanentemente Tecentriq, y se deben administrar corticoesteroides.

Ante presuntas reacciones adversas cutáneas graves, se debe derivar a los pacientes a un especialista para su posterior diagnóstico y tratamiento. Se suspenderá transitoriamente Tecentriq en los pacientes con presunto síndrome de Stevens-Johnson y presunta necrólisis epidérmica crónica. En caso de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica crónica confirmados, se retirará Tecentriq permanentemente.

Se debe actuar con cautela cuando se plantee el uso de Tecentriq en pacientes que hayan presentado con anterioridad una reacción adversa cutánea grave o potencialmentemortal mientras recibían tratamiento con otro antineoplásico inmunostimulante.

#### Poblaciones especiales:

Se excluyó de los ensayos con Tecentriq a los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Dada la ausencia de datos, Tecentriq debe usarse con cautela en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, después de haber evaluado los posibles beneficios y los riesgos.

#### Toxicidad embriofetal:

Tecentriq puede causar daño fetal, dado su mecanismo de acción. En estudios en animales se ha demostrado que la inhibición de la vía del PD-L1 y el PD-1 puede asociarse a un riesgo aumentado de rechazo de origen inmunitario del feto en desarrollo, que da lugar a la muerte fetal.

#### Nuevas reacciones adversas:

#### Ensayos clínicos:

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10000$ ).

La caracterización de la seguridad de Tecentriq en monoterapia se basa en los datos combinados de 3178 pacientes con múltiples tipos de tumores, con datos de apoyo de la exposición acumulada calculada de  $> 13\ 000$  pacientes de todos los ensayos clínicos.

La tabla 2 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación con el uso de Tecentriq

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia ensayos clínicos



Reacción adversa (MedDRA)	Tecentrig (n = 3178)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Trombocitopenia <sup>a</sup>	116 (3,7 %)	27 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>				
Miocarditis <sup>a</sup> [28]	-	-	-	Rara
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	164 (5,2 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hipertiroidismo <sup>c</sup>	30 (0,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Insuficiencia suprarrenal <sup>d</sup>	11 (0,3 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Hipofisitis <sup>y</sup>	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
Diabetes mellitus <sup>e</sup>	10 (0,3 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Diarrea <sup>o</sup>	626 (19,7 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disfagia	82 (2,6 %)	16 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
Colitis <sup>f</sup>	34 (1,1 %)	18 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
Náuseas	747 (23,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Vómitos	477 (15,0 %)	26 (0,8 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor abdominal	268 (8,4 %)	34 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pancreatitis <sup>g</sup>	18 (0,6 %)	13 (0,4 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Dolor orofaríngeo <sup>h</sup>	131 (4,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Escalofríos	207 (6,5 %)	2 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Fatiga	1142 (35,9 %)	109 (3,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Astenia	461 (14,5 %)	63 (2,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Enfermedad de tipo gripal	186 (5,9 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Pirexia	638 (20,1 %)	17 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Reacción relacionada con la infusión <sup>h</sup>	34 (1,1 %)	5 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Concentración de ALT elevada	167 (5,3 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Concentración de AST elevada	180 (5,7 %)	46 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hepatitis <sup>i</sup>	62 (2,0 %)	25 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>				
Hipersensibilidad	36 (1,1 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección urinaria <sup>p</sup>	368 (11,6 %)	86 (2,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	810 (25,5 %)	35 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipopotasemia <sup>v</sup>	142 (4,5 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiponatremia <sup>w</sup>	171 (5,4 %)	98 (3,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Hiper glucemia	103 (3,2 %)	32 (1,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia	441 (13,9 %)	23 (0,7 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Dolor de espalda	487 (15,3 %)	52 (1,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dolor musculoesquelético <sup>f</sup>	489 (15,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Miositis <sup>t, u</sup> [53, 54]	13 (0,4%)	5 (0,2%)	0	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Cefalea	<u>352</u> (11,1 %)	<u>10</u> (0,3 %)	<u>0 (0 %)</u>	<u>Muy frecuente</u>
Síndrome de Guillain-Barré <sup>j</sup>	5 (0,2 %)	4 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Meningoencefalitis <sup>k</sup>	14 (0,4 %)	6 (0,2 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
Síndrome miasténico <sup>z</sup>	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Creatinina en sangre aumentada <sup>aa</sup>	<u>171</u> (5,4 %)	<u>14</u> (0,4 %)	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
Nefritis <sup>s</sup> [45]	3 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)	0 (0 %)	Rara
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Tos	660 (20,8 %)	9 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disnea	651 (20,5 %)	117 (3,7 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Hipoxia <sup>x</sup>	75 (2,4 %)	36 (1,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neumonitis <sup>l</sup>	87 (2,7 %)	27 (0,8 %)	1 (<0,1 %)	Frecuente
Nasofaringitis <sup>bb</sup>	<u>280</u> (8,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Exantema <sup>m</sup>	613 (19,3 %)	33 (1,0 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Prurito	400 (12,6 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Piel seca	<u>187</u> (5,9 %)	<u>1</u> (<0,1 %)	<u>0 (0 %)</u>	<u>Frecuente</u>
Trastornos psoriásicos <sup>cc</sup>	<u>19</u> (0,6 %)	<u>2</u> (<0,1 %)	<u>0 (0 %)</u>	<u>Poco frecuente</u>
Reacciones adversas cutáneas graves <sup>dd</sup>	<u>22</u> (0,7 %)	<u>3</u> (<0,1 %)	<u>1 (&lt;0,1 %)</u>	<u>Poco frecuente</u>
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipotensión	102 (3,2 %)	20 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>a</sup> Notificados en estudios no incluidos en el conjunto de datos combinados. La frecuencia se basa en la exposición a lo largo del programa.

<sup>b</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides (tirotropina) elevada, concentración sanguínea de hormona estimulante del tiroides reducida, tiroiditis, hipotiroidismo autoinmunitario, síndrome del enfermo eutiroides, mixedema, resultados anormales en las pruebas de la función tiroidea, tiroiditis aguda, concentración de tiroxina reducida.

<sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipertiroidismo, enfermedad de Basedow, oftalmopatía endocrina, exoftalmos.

<sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal primaria.

<sup>e</sup> Incluye notificaciones de diabetes mellitus, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética y cetoacidosis.

<sup>f</sup> Incluye notificaciones de colitis, colitis autoinmunitaria, colitis isquémica, colitis microscópica y colitis ulcerosa.

<sup>g</sup> Incluye notificaciones de pancreatitis, pancreatitis autoinmune, pancreatitis aguda, lipasa elevada y amilasa elevada.

<sup>h</sup> Incluye notificaciones de reacciones relacionadas con la infusión y de síndrome de liberación de citocinas.

<sup>i</sup> Incluye notificaciones de ascitis, hepatitis autoinmunitaria, lesión hepatocelular, hepatitis, hepatitis aguda, hepatotoxicidad, trastorno hepático, lesión hepática inducida por medicamentos, insuficiencia hepática, esteatosis hepática, lesión hepática, hemorragia por varices esofágicas y varices esofágicas.

<sup>j</sup> Incluye notificaciones de síndrome de Guillain-Barré y de polineuropatía desmielinizante.

<sup>k</sup> Incluye notificaciones de encefalitis, meningitis y fotofobia.

<sup>l</sup> Incluye notificaciones de neumonitis, infiltración pulmonar, bronquiolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis por radiación.

<sup>m</sup> Incluye notificaciones de exantema, exantema maculopapuloso, eritema, exantema prurítico, dermatitis acneiforme, eccema, dermatitis, exantema eritematoso, úlcera cutánea, exantema papuloso, foliculitis, exantema maculoso, exfoliación cutánea, exantema pustuloso, forúnculo, acné, erupción medicamentosa, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, dermatitis seborreica, dermatitis alérgica, eritema palpebral, toxicidad cutánea, exantema palpebral, erupción fija, exantema papuloescamoso, exantema vesicular, ampolla, ampolla labial, penfigoide, ampolla hemorrágica bucal.

<sup>n</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido.

<sup>o</sup> Incluye notificaciones de diarrea, deposiciones frecuentes e hipermotilidad intestinal.

<sup>p</sup> Incluye notificaciones de infección urinaria, cistitis, pielonefritis, infección urinaria por *Escherichia*, pielonefritis aguda, infección urinaria bacteriana, infección renal, infección urinaria fúngica, infección urinaria por *Pseudomonas*.

<sup>q</sup> Incluye notificaciones de dolor orofaríngeo, irritación de garganta, molestia orofaríngea.

<sup>r</sup> Incluye notificaciones de dolor musculoesquelético, mialgia, dolor óseo.

<sup>s</sup> Incluye notificaciones de nefritis y de nefritis por púrpura de Schönlein-Henoch.



<sup>t</sup> Incluye notificaciones de miositis, rabdomiólisis, polimialgia reumática, dermatomiositis, absceso muscular, mioglobina presente en orina.

<sup>u</sup> Se han notificado casos mortales en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados.

<sup>v</sup> Incluye notificaciones de hipopotasemia y potasio en sangre disminuido.

<sup>w</sup> Incluye notificaciones de hiponatremia y sodio en sangre disminuido.

<sup>x</sup> Incluye notificaciones de hipoxia, saturación de oxígeno reducida, PO<sub>2</sub> disminuida.

<sup>y</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.

<sup>z</sup> Incluye notificación de miastenia grave.

<sup>aa</sup> Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.

<sup>bb</sup> Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinorrea.

<sup>cc</sup> Incluye notificaciones de dermatitis psoriasiforme y psoriasis.

<sup>dd</sup> Incluye notificaciones de dermatitis ampollosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, necrólisis epidérmica tóxica.

#### **Tecentriq en tratamiento combinado:**

En la tabla 3 se resumen RA adicionales identificadas en ensayos clínicos (no notificadas en ensayos del uso en monoterapia) como asociadas al uso de Tecentriq en el tratamiento de combinación en múltiples indicaciones. También se presentan las RA con una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia (consúltese la tabla 2).

**Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes que recibieron tratamiento de combinación con Tecentriq en ensayos clínicos.**



Reacción adversa (MedDRA)	Tecentriq + tratamientos de combinación (n = 4371)			
Categoría del MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Grado 5 (%)	Frecuencia (todos los grados)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>				
Anemia*	1608 (36,8 %)	631 (14,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Linfopenia* <sup>k</sup>	145 (3,3 %)	63 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neutropenia* <sup>a</sup>	1565 (35,8 %)	1070 (24,5 %)	6 (0,1 %)	Muy frecuente
Trombocitopenia* <sup>±, b</sup>	1211 (27,7 %)	479 (11,0 %)	1 (<0,1 %)	Muy frecuente
Leucopenia* <sup>l</sup>	571 (13,1 %)	245 (5,6 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos endocrinos</b>				
Hipotiroidismo* <sup>±, c</sup>	586 (13,4 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Hipertiroidismo <sup>±</sup>	193 (4,4 %)	7 (0,2 %)	0 (0 %)	Frecuente
Insuficiencia suprarrenal* <sup>±, d</sup>	40 (0,9 %)	8 (0,2 %)	1 (<0,1 %)	Poco frecuente
Hipofisitis <sup>±, e</sup>	13 (0,3 %)	5 (0,1 %)	0 (0 %)	Poco frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Estreñimiento*	1123 (25,7 %)	24 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Estomatitis*	351 (8,0 %)	23 (0,5 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
Edema periférico* [69]	451 (10,3 %)	11 (0,3 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infección pulmonar <sup>+,*,h</sup>	564 (12,9 %)	226 (5,2 %)	26 (0,6 %)	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>				
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	200 (4,6 %)	26 (0,6 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Hipomagnesemia <sup>*,i</sup>	403 (9,2 %)	22 (0,5 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Mareo <sup>*</sup>	408 (9,3 %)	9 (0,2 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Disgeusia <sup>*</sup>	269 (6,2 %)	0 (0,0 %)	0 (0 %)	Frecuente
Neuropatía periférica <sup>*,f</sup>	1007 (23,0 %)	107 (2,4 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
Síncope <sup>*</sup>	68 (1,6 %)	36 (0,8 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>				
Nefritis <sup>‡,m</sup>	23 (0,5 %)	15 (0,3%)	0 (0 %)	Poco frecuente
Proteinuria <sup>*,g</sup>	359 (8,2 %)	61 (1,4 %)	0 (0 %)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				
Disfonía <sup>*</sup>	236 (5,4 %)	4 (<0,1 %)	0 (0 %)	Frecuente
<u>Nasofaringitis<sup>o</sup></u>	<u>442 (10,1 %)</u>	<u>1 (&lt;0,1 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Muy frecuente</u>
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Alopecia <sup>o</sup>	1152 (26,4 %)	3 (<0,1 %)	0 (0 %)	Muy frecuente
<u>Reacciones adversas cutáneas graves<sup>p</sup></u>	<u>27 (0,6 %)</u>	<u>8 (0,2 %)</u>	<u>0 (0 %)</u>	<u>Poco frecuente</u>
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión <sup>*,n</sup> [59]	611 (14,0 %)	258 (5,9 %)	0 (0 %)	Muy frecuente

\* RA con una diferencia de frecuencia  $\geq 5$  % (todos los grados) o  $\geq 2$  % (grados 3-4) en comparación con el grupo de referencia.

‡ La tasa observada en el tratamiento de combinación representa una diferencia clínicamente relevante en comparación con la monoterapia con Tecentriq.

- <sup>a</sup> Incluye notificaciones de neutropenia, cifra de neutrófilos reducida, neutropenia febril, sepsis neutropénica y granulocitopenia.
- <sup>b</sup> Incluye notificaciones de trombocitopenia y de recuento de plaquetas disminuido.
- <sup>c</sup> Incluye notificaciones de hipotiroidismo, tirotropina en sangre elevada, tirotropina en sangre disminuida, tiroiditis autoinmune, bocio, tiroiditis, tiroxina libre disminuida, triyodotironina libre disminuida, trastorno tiroideo, tiroxina libre elevada, tiroxina elevada, triyodotironina disminuida, triyodotironina libre elevada, tirotropina en sangre anormal, síndrome del enfermo eutiroideo, coma por mixedema, prueba de función tiroidea anormal, tiroxina disminuida, triyodotironina anormal, tiroiditis silente y tiroiditis crónica.
- <sup>d</sup> Incluye notificaciones de insuficiencia suprarrenal, cortisol disminuido, insuficiencia adrenocortical aguda, insuficiencia adrenocortical secundaria, prueba de estimulación con ACTH anormal, enfermedad de Addison, adrenalitis y deficiencia de la hormona adrenocorticotrófica.
- <sup>e</sup> Incluye notificaciones de hipofisitis y trastorno de la regulación de la temperatura.
- <sup>f</sup> Incluye notificaciones de neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, polineuropatía, herpes zóster, neuropatía motora periférica, neuropatía autoinmune, amiotrofia neurálgica, neuropatía sensitivomotora periférica, neuropatía axonal, plexopatía lumbosacra, artropatía neuropática, neuropatía tóxica e infección de nervio periférico.
- <sup>g</sup> Incluye notificaciones de proteinuria, presencia de proteínas en orina, hemoglobinuria, síndrome nefrótico, anormalidad de la orina v albuminuria.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- <sup>n</sup> Incluye notificaciones de neumonía, bronquitis, infección pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores, traqueobronquitis, exacerbación infecciosa de enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas, derrame pleural infeccioso, neumonía paraneoplásica, neumonía atípica, absceso pulmonar, infección pleural y piodonotórax.
- <sup>l</sup> Incluye notificaciones de cifra de leucocitos disminuida y leucopenia.
- <sup>j</sup> Incluye notificaciones de hipomagnesemia y magnesio en sangre disminuido.
- <sup>k</sup> Incluye notificaciones de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida.
- <sup>l</sup> Incluye notificaciones de creatinina en sangre aumentada e hipercreatininemia.
- <sup>m</sup> Incluye notificaciones de nefritis, nefritis tubulointersticial, nefritis autoinmunitaria, nefritis alérgica, glomerulonefritis, síndrome nefrótico y glomerulonefritis mesangioproliferativa.
- <sup>n</sup> Incluye notificaciones de hipertensión, tensión arterial aumentada, crisis hipertensiva, tensión arterial sistólica aumentada, hipertensión diastólica, tensión arterial inadecuadamente controlada y retinopatía hipertensiva.
- <sup>o</sup> Incluye notificaciones de alopecia, madarosis, alopecia areata, alopecia total e hipotricosis.
- <sup>p</sup> Incluye notificaciones de nasofaringitis, congestión nasal y rinorrea.
- <sup>q</sup> Incluye notificaciones de dermatitis ampulosa, exantema exfoliativo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa generalizada, erupción cutánea tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos, necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis cutánea (se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos en estudios no incluidos en el conjunto de datos agrupados).

#### Información adicional sobre determinadas reacciones adversas:

Los datos que siguen reflejan la información relativa a las reacciones adversas relevantes con Tecentriq en monoterapia. Se presenta una información detallada sobre las reacciones adversas relevantes con Tecentriq administrado en combinación, si se han observado diferencias clínicamente relevantes en comparación con Tecentriq en monoterapia.

#### Neumonitis inmunomediada:

La neumonitis se registró en el 2,7% (87/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 87 pacientes, un evento fue mortal. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 3,4 meses (intervalo: de 0,1 a 24,8 meses). La mediana de la duración fue de 1,4 meses (intervalo: 0 a 21,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La neumonitis conllevó la suspensión del Tecentriq en 12 (0,4 %) pacientes. La neumonitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 1,6% (51/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Hepatitis inmunomediada:

La hepatitis se registró en el 2,0 % (62/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. De los 62 pacientes, dos eventos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 1,5 meses (intervalo: de 0,2 a 18,8 meses). La mediana de la duración fue de 2,1 meses (intervalo: de 0 a 22,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La hepatitis implicó la suspensión de Tecentriq en 6 (0,2 %) pacientes. La hepatitis que precisó el uso de corticosteroides se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

#### Colitis inmunomediada:

La colitis se registró en el 1,0% (15/1547) de los pacientes que recibieron Tecentriq para el tratamiento del carcinoma urotelial y del CPNM metastásicos. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,7 meses (intervalo: de 15 días a 7,3 meses). La mediana de la duración fue de 2,5 meses (intervalo: de 6 días a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La colitis conllevó la suspensión del atezolizumab en 3 (0,2%) pacientes. La colitis que precisó el uso de



corticosteroides se registró en el 0,3% (4/1547) de los pacientes tratados con Tecentriq.

**Endocrinopatías inmunomediadas:**

**Trastornos tiroideos:**

El hipotiroidismo se registró en el 5,2 % (164/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 4,9 meses (intervalo: de 0 a 31,3 meses).

El hipertiroidismo se registró en el 0,9 % (30/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 2,1 meses (intervalo: de 0,7 a 15,7 meses). La mediana de la duración fue de 2,6 meses (intervalo: de 0+ a 17,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística).

**Insuficiencia suprarrenal:**

La insuficiencia suprarrenal se registró en el 0,3 % (11/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,5 meses (intervalo: de 0,1 a 19,0 meses). La mediana de la duración fue de 16,8 meses (intervalo: de 0 a 16,8 meses). La insuficiencia suprarrenal motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. La insuficiencia suprarrenal que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,3 % (9/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

**Hipofisitis:**

Se produjo una hipofisitis en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 7,2 meses (intervalo: de 0,8 a 13,7 meses). Un paciente necesitó el uso de corticosteroides, y se retiró el tratamiento con Tecentriq.

Se produjo una hipofisitis en un 0,8 % (3/393) de los pacientes tratados con Tecentriq junto con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7,7 meses (intervalo de valores: 5,0 a 8,8 meses). Los tres pacientes necesitaron un uso de corticosteroides. La hipofisitis motivó la retirada del tratamiento en un paciente.

**Diabetes mellitus:**

La diabetes mellitus se registró en el 0,3 % (10/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 4,2 meses (intervalo: de 0,1 a 9,9 meses). La mediana de la duración fue de 1,6 meses (intervalo: de 0,1 a 15,2+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La diabetes mellitus implicó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes.

**Meningoencefalitis inmunomediada:**

La meningoencefalitis se registró en 0,4% (14/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 0,5 meses (intervalo: de 0 a 12,5 meses). La mediana de la duración fue de 0,7 meses (intervalo: de 0,2 a 14,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). En el 0,2% (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq se produjo



una meningoencefalitis que requirió el uso de corticosteroides; en 4 (0,1 %) pacientes la meningoencefalitis motivó la retirada de Tecentriq.

**Neuropatías inmunomediadas:**

Las neuropatías, incluidos el síndrome de Guillain- Barré y la polineuropatía desmielinizante, se registraron en el 0,2 % (5/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 7,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,1 meses). La mediana de la duración fue de 8,0 meses (intervalo: de 0,6 a 8,3+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). El síndrome de Guillain-Barré implicó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. El síndrome de Guillain-Barré que requirió el uso de corticosteroides se registró en <0,1 % (2/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq.

**Pancreatitis inmunomediada:**

La pancreatitis, incluida la presencia de concentraciones elevadas de amilasa y de lipasa, se registró en el 0,6 % (18/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,3 a 16,9 meses). La mediana de la duración fue de 0,8 meses (intervalo: de 0,1 a 12,0+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La pancreatitis motivó la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. La pancreatitis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,1 % (4/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

**Miositis inmunomediada:**

La miositis se registró en el 0,4 % (13/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,1 meses (intervalo: 0,7-11,0 meses). La mediana de la duración fue de 5,0 meses (intervalo: de 0,7 a 22,6+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La miositis motivó la retirada de Tecentriq en 1 (<0,1 %) paciente. Lamiositis que requirió el uso de corticosteroides se registró en el 0,2% (7/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq.

**Nefritis inmunomediada:**

La nefritis se registró en <0,1 % (3/3178) de los La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 13,1 meses (intervalo: de 9,0 a 17,5 meses). La mediana de la duración fue de 2,8 meses (intervalo: de 0,5 a 9,5+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). La nefritis motivó la retirada de Tecentriq en 2 (<0,1 %) pacientes. En un paciente fue necesario usar corticosteroides.

**Reacciones adversas cutáneas graves, inmunomediadas:**

Se registraron reacciones adversas cutáneas graves en el 0,7 % (22/3178) de los pacientes que recibieron Tecentriq en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio del evento fue de 5,9 meses (intervalo: de 0,1 a 15,5 meses). La mediana de la duración del primer evento fue de 1,6 meses (intervalo: de 0 a 22,1+ meses; + indica un valor sometido a censura estadística). Las reacciones adversas cutáneas graves motivaron la retirada de Tecentriq en 3 (<0,1 %) pacientes. Las reacciones adversas cutáneas graves que requirieron el uso de corticoesteroides sistémicos se registraron en el 0,2% (6/3178) de los pacientes tratados con Tecentriq en monoterapia.

**Experiencia Poscomercialización:**

No se han identificado nuevas reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización.



### 3.5.5 BOTOX 100U

Expediente : 45122  
Radicado : 20201145281  
Fecha : 20/08/2020  
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

#### Composición:

Cada vial contiene 100 U de Clostridium Botulinum Toxina Tipo A 100 Unidades (equivalente en peso a 4,80 nanogramos de Neurotoxina)

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías:

#### Oftalmología:

- Blefaroespasmos esenciales benignos o asociados a distonía
- Estrabismo
- Distonía focal.

#### Neurología:

- Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral
- Tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales
- Espasticidad
- Distonías
- Mioclonías que cursen con fenómenos distónicos
- Espasmo hemifacial;
- Cefalea tensional;
- Torticolis espasmódico.

#### Urología:

- Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga.

#### Otorrinolaringología:

- Temblor palatal esencial;
- Disfonía espasmódica.

#### Dermatología:

- Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales.

#### Traumatología/Ortopedia:

- Coadyuvante en padecimientos espásticos;
- Dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas que no han respondido a ninguna otra medida terapéutica
- Bruxismo temporomaxilar.

Proctología: Fisura anal.

Gastroenterología: Acalasia en casos de que no pueda hacerse dilatación neumática o cirugía;

Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales, manejado por médicos entrenados en el uso correcto del producto.

Alternativo en la profilaxis del dolor de cabeza en migraña crónica

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: (Del Registro)

Botox® está contraindicado:

En individuos con hipersensibilidad conocida a la toxina botulínica tipo A o a cualquiera de sus excipientes.

En presencia de infección en el sitio (o sitios) de inyección propuesto(s). BOTOX® para el tratamiento de hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga, disfunción de la vejiga, está también contraindicado en:

- Pacientes con infección aguda del tracto urinario.
- Pacientes con retención urinaria aguda quienes no se realizan rutinariamente limpieza con autocateterización intermitente (CIC).

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto B10020050CDS20 de fecha diciembre 2020 allegado mediante Rad. 20201145281

Nueva dosificación / grupo etario:

Administración: BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

#### General

BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.

Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.

Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsecuentes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.

En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para



dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.

El termino “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica. (Ver sección 11)

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopio con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver sección 16 Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

#### Blefaroespasma:

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía.

Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida



como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmó no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Espasmo Hemifacial:

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmó unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

#### Estrabismo:

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

Dosis iniciales: utilídense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada.

Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

#### Distonía Cervical:

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los escalenos, el



esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

#### Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento.

La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.



Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor magno, isquiotibiales mediales)	4.0	2 sitios
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):



Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 - 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 - 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas.

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:

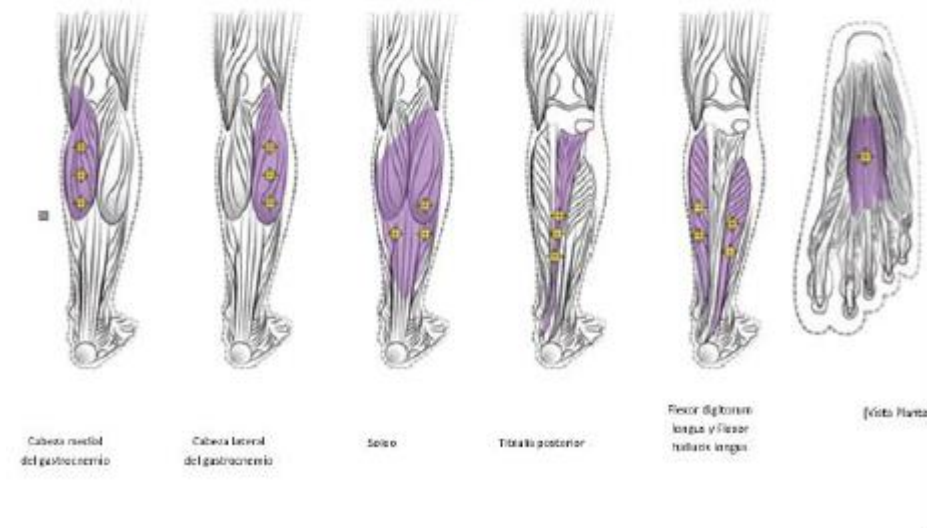
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum brevis	25 Unidades; 1 sitio

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



**Disfonía Espasmódica:**

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenodeo.

En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenodeo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenodeo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracrικοideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el pequeño hueco de la membrana



cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoideo para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

#### Hiperhidrosis:

Hiperhidrosis axilar primaria: La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un ángulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.

Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

#### Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Trastornos de la vejiga

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes descontinúen el tratamiento antiplaquetario al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

### Vejiga Hiperactiva:

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [~24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

### Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local.

Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

### Botox® 100 U:

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de



cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

#### Botox® 200 U:

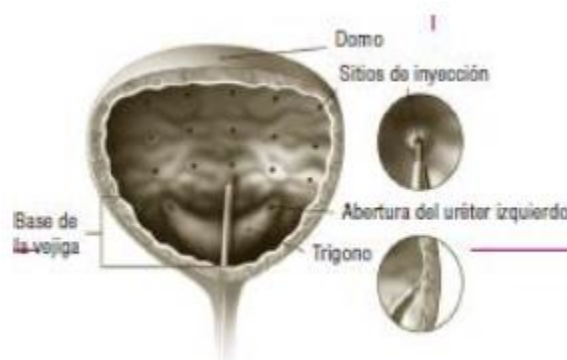
Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trigono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



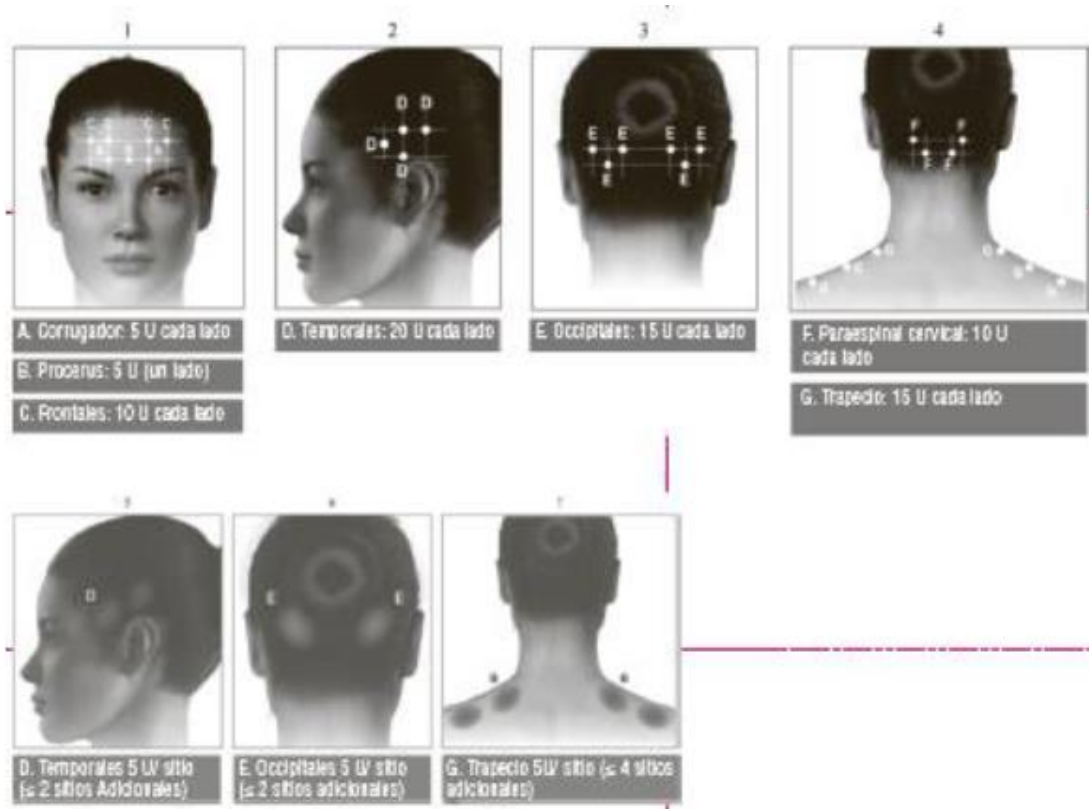
Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



### Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM <sup>a</sup> )
Corrugador <sup>b</sup>	10 unidades (2 sitios)
Frontal <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Procer <sup>b</sup>	5 unidades (1 sitio)
Occipital <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal <sup>b</sup>	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Trapezio <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

<sup>a</sup> Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

<sup>b</sup> Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

#### Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.

En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### General

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

### 13.1 EXPERIENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS

Reacciones adversas – frecuencia por indicación:

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) y muy raros ( $< 1/10,000$ ).

Blefaroespasmos / espasmo hemifacial:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes:

Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.

Estrabismo:

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

Distonía:

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonía, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de



administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria. Trastornos gastrointestinales: Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común:

Molestia en el sitio de inyección; Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral

Pediátrica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonía; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares:

Poco comunes: Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Comunes: Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; Poco comunes: Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos: Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ( $\geq 1\%$ )



en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Edema periférico. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

Disfonía espasmódica: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Disfonía. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

Hiperhidrosis: Hiperhidrosis axilar primaria: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia.

Trastornos vasculares: Común: Sofocos. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Dolor en extremidad.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. Nota: Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:

Vejiga Hiperactiva:

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotaes doble-cego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual\*

\*PVR elevado no requiere cateterización



Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales:

Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria\*, disuria\*, divertículo de la vejiga.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:

Comunes: Disreflexia autonómica\*, caída.\*

\*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso:

Comunes: Cefalea, migraña, parestia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos



musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea; Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial. No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

#### EXPERIENCIA POST-MARKETING

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas.

Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmio.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periorcular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamente relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y



neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones

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

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto B10020050CDS20 de fecha diciembre 2020 allegado mediante Rad. 20201145281**

**Nueva dosificación / grupo etario:**

**Administración:** BOTOX® está indicado para uso intramuscular, intradérmico o intradetrusor de acuerdo al uso indicado.

#### **General**

**BOTOX® debe ser administrado solo por médicos con la calificación apropiada y con experiencia en el tratamiento y en el uso del equipo necesario.**

**Los niveles de dosis óptimos y el número de sitios de inyección por músculo no han sido establecidos para todas las indicaciones. La dosis exacta y el número de sitios de inyección deberán ser determinados de acuerdo con las necesidades del paciente con base en el tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, en la severidad de la enfermedad, en la presencia de debilidad muscular local, en la respuesta al tratamiento previo y en la condición médica del paciente.**

**Como con cualquier tratamiento con medicamento, la administración inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. Si fuese necesario, dicha dosis puede ser incrementada gradualmente en tratamientos subsiguientes hasta alcanzar la dosis máxima generalmente estudiada o indicada.**

**En general, BOTOX® no deberá ser inyectado con una frecuencia mayor a un tratamiento cada tres meses. Se deben seguir las indicaciones específicas con respecto a la dosis y a la administración. Si bien no hay datos disponibles derivados de estudios clínicos controlados acerca del tratamiento concurrente de múltiples indicaciones, en general, como consideración práctica al tratar a pacientes adultos (incluyendo el tratamiento para múltiples indicaciones), la dosis acumulativa máxima no deberá exceder 400 U en un intervalo de 3 meses. En el tratamiento de paciente pediátricos, la dosis acumulativa máxima en un intervalo de 3 meses, generalmente no deberá exceder 8 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores. Los resultados clínicos (incluyendo los riesgos) para dosis más elevadas en los diferentes grupos de edad no han sido establecidos completamente.**

**El termino “Unidad” (U) en el cual se basa la dosis es una medición específica de la actividad de la toxina que es propia de la formulación de toxina botulínica tipo A de Allergan. Por lo tanto, las U utilizadas para describir la actividad de BOTOX® son**



diferentes de las utilizadas para describir la actividad de otras preparaciones de toxina botulínica y las U representativas de la actividad de BOTOX®, no son intercambiables con las U de otros productos.

Las dosis para los pacientes mayores de 65 años son las mismas que para los adultos más jóvenes. La administración inicial deberá comenzar con la dosis más baja recomendada para la indicación específica.

La seguridad y eficacia de BOTOX® no ha sido establecida en niños menores de 2 años, para la indicación de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con parálisis cerebral, en niños menores de 12 años para las indicaciones de blefaroespasma, espasmo hemifacial, estrabismo, disfonía espasmódica o hiperhidrosis, en pacientes menores de 16 años para la indicación de distonía cervical ni en pacientes menores de 18 años para las indicaciones de espasticidad de las extremidades superiores e inferiores asociada con accidente cerebrovascular, cefaleas en migraña crónica, vejiga hiperactiva, hiperactividad neurogénica del detrusor o arrugas en la parte superior del rostro.

En investigaciones clínicas, BOTOX® reconstituido ha sido inyectado utilizando una aguja estéril calibre 25 a 33, de longitud apropiada para el músculo esquelético y para las indicaciones dermatológicas. La localización del músculo objetivo mediante guía electromiográfica, estimulación del nervio o técnicas ecográficas pueden ser útiles. Las inyecciones intradetrusor son realizadas bajo visualización directa vía cistoscopia con una aguja apropiada.

Se recomienda que BOTOX® sea usado para un único uso y en una única sesión de tratamiento. Para instrucciones más específicas sobre la dilución, manejo y disposición de residuos del producto ver Instrucciones de Uso, Manejo y Disposición.

#### **Blefaroespasma:**

La dosis recomendada inicial es de 1.25 a 2.5 U (volumen de 0.05 mL a 0.1 mL en cada sitio) inyectadas en el orbicular medial y lateral del párpado superior y en el orbicular lateral del párpado inferior.

Puede que el evitar la inyección cerca del elevador palpebral superior reduzca la incidencia de ptosis del párpado. Puede que el evitar la inyección en el párpado inferior medial (reduciendo así la difusión al oblicuo inferior) reduzca la incidencia de diplopía.

Puede presentarse con frecuencia equimosis en los tejidos blandos de los párpados. Ello puede ser minimizado aplicando presión ligera al sitio de inyección inmediatamente después de la administración.

En general, el efecto inicial de las inyecciones es observado dentro de 3 días y el efecto pico es alcanzado una a dos semanas después del tratamiento. Cada tratamiento dura aproximadamente 3 meses, una vez transcurridos los cuales, el procedimiento puede ser repetido según sea necesario.

La dosis inicial no deberá exceder 25 U por ojo. En las sesiones de tratamiento sucesivas, la dosis puede ser incrementada al doble en comparación con la dosis administrada previamente, si se considera que la respuesta al tratamiento inicial fue insuficiente (definida como un efecto que dura menos de dos meses). Sin embargo, en la mayoría de las situaciones, parece haber un aumento mínimo del beneficio al inyectar más de 5 U por sitio.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento del blefaroespasmio no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

**Espasmo Hemifacial:**

Los pacientes con espasmo hemifacial o trastornos del nervio craneal VII deberán ser tratados como los pacientes con blefaroespasmio unilateral, inyectándose otros músculos faciales afectados (corrugador, cigomático mayor, orbicular de la boca) según sea necesario. En general, la dosis acumulativa de BOTOX® para el tratamiento de espasmo hemifacial no deberá exceder 200 U en un periodo de 2 meses.

**Estrabismo:**

BOTOX® debe ser inyectado, en los músculos extraoculares, siendo necesaria orientación electromiográfica. Para preparar el ojo para una inyección de BOTOX®, se recomienda la administración de varias gotas de un anestésico local y un descongestionante ocular varios minutos antes de la inyección.

**Dosis iniciales:** utilídense las dosis más bajas para el tratamiento de desviaciones leves y dosis más elevadas para desviaciones más pronunciadas.

1. Para músculos verticales y para estrabismo horizontal de menos de 20 dioptrías de prisma: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en cualquier músculo individual dado.
2. Para estrabismo horizontal de 20 a 50 dioptrías de prisma: 2.5 a 5 U (0.10 a 0.20 mL) en cualquier músculo individual dado.
3. Para parálisis del nervio craneal VI que persiste durante un mes o más: 1.25 a 2.5 U (0.05 a 0.10 mL) en el recto medial.

Las dosis iniciales de BOTOX® suelen inducir parálisis de los músculos inyectados una a dos semanas después de la inyección. La intensidad de la parálisis se incrementa durante la primera semana. La parálisis dura 2 a 6 semanas y se resuelve gradualmente a lo largo de un periodo similar. Las correcciones excesivas de más de 6 meses de duración han sido raras.

Aproximadamente la mitad de los pacientes tratados necesitará dosis adicionales debido a una respuesta clínica inadecuada del músculo después de la dosis inicial o debido a factores mecánicos tales como restricciones o desviaciones altas, o a la falta de fusión motora binocular para estabilizar la alineación. Se recomienda que los pacientes sean valorados 7-14 días después de cada inyección para evaluar el efecto de la dosis aplicada.

Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis completa del músculo objetivo deberán ser comparables a la dosis inicial. Las dosis subsecuentes para los pacientes que experimenten parálisis incompleta del músculo objetivo pueden ser incrementadas hasta dos veces, en comparación con la dosis administrada previamente. No se deberán administrar nuevas inyecciones hasta que los efectos de la dosis anterior hayan desaparecido, como lo evidencia el retorno de la función del músculo inyectado y de los músculos adyacentes.

La dosis máxima recomendada en forma de una inyección única para cualquier músculo individual determinado es de 25 U. El volumen recomendado de inyección de BOTOX® para el tratamiento del estrabismo es de 0.05 mL a 0.15 mL por músculo.

**Distonía Cervical:**

El tratamiento de la distonía cervical puede incluir, aunque sin limitarse a, la inyección de BOTOX® en el esternocleidomastoideo, el elevador de la escápula, los



escalenos, el esplenio de la cabeza, el semiespinal, el largo y/o el trapecio o trapecios. En caso de haber cualquier dificultad para aislar los músculos individuales, las inyecciones deberán ser realizadas por un médico experimentado empleando asistencia electromiográfica.

En un estudio clínico controlado, las dosis variaron entre 95 y 360 U (con una media aproximada de 240 U). Como es el caso con cualquier tratamiento con un fármaco, la dosis inicial en un paciente sin experiencia previa al tratamiento deberá comenzar con la dosis más baja recomendada. No se deberán administrar más de 50 U en un sitio individual determinado. Puede que el limitar la dosis total inyectada en los músculos esternocleidomastoideos a 100 U o menos reduzca la incidencia de disfagia. El número óptimo de sitios de inyección depende del tamaño del músculo.

Por lo general, la mejoría clínica suele tener lugar dentro de las primeras dos semanas después de la inyección. El beneficio clínico máximo suele presentarse antes de que transcurran seis semanas después de la inyección. No se recomienda que los intervalos de tratamiento sean menores a dos meses. La duración del efecto benéfico reportada en estudios clínicos ha mostrado una variación sustancial (de 2 a 32 semanas) y típicamente ha sido de 12 a 16 semanas, aproximadamente. En general, la dosis acumulativa máxima para distonía cervical no deberá exceder 360 U en un intervalo de 3 meses.

#### **Espasticidad focal asociada a Parálisis Cerebral Pediátrica**

Antes de la inyección de Botox® deberá realizarse identificación de los objetivos del tratamiento y de los músculos específicos responsables del patrón limitante de espasticidad. Es necesario un examen clínico para evaluar a los músculos en un patrón de espasticidad focal y es posible que el uso de electromiografía, ultrasonido muscular o estimulación eléctrica aumente la precisión de las inyecciones de Botox®.

En pacientes pediátricos, la máxima dosis acumulativa en un intervalo de 3 meses por lo general no debe exceder 8.0 U/kg de peso corporal o 300 U, eligiendo el menor de los dos valores.

En estudios clínicos para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades superiores, la dosis por músculo varió entre 0.5 y 2.0 U/kg de peso corporal en las extremidades superiores por sesión de tratamiento. La dosis total varió entre 3.0 y 8.0 U/kg de peso corporal y no excedió de 300 Unidades dividido entre los músculos seleccionados en cualquier sesión de tratamiento. En estudios clínicos para el tratamiento de la deformidad en pie equino, la dosis por músculo varió de 2.0 a 4.0 Unidades/kg de peso corporal en las extremidades inferiores por sesión de tratamiento.

La dosis total fue de 4.0 U/kg de peso corporal o 200 Unidades (la que fuera menor) dividida entre uno o dos sitios en el músculo gastrocnemio medial y lateral de una o las dos piernas en cualquier sesión de tratamiento. Puede que, después de la inyección inicial en el músculo gastrocnemio, sea necesario considerar incluir al tibial anterior o al tibial posterior para una mejoría adicional de la posición del pie al golpear el talón y al permanecer de pie.

La siguiente tabla busca suministrar lineamientos de dosificación para la inyección de Botox® en el tratamiento de la espasticidad focal en niños de 2 años y mayores.



Músculos de extremidad superior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Biceps Braquial	0.5 - 2.0	2-4 sitios
Braquialis	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Braquiorradial	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor radial del carpo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador redondo	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Pronador cuadrado	0.5 - 2.0	1-2 sitios
Flexor profundo de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor superficial de los dedos	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor largo del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Flexor corto del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Oponente del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio
Aductor del pulgar	0.5 - 2.0	1 sitio

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
Aductores de la cadera (aductor largo, aductor corto, aductor	4.0	2 sitios

Músculos de extremidad inferior	Dosis en unidades/kg/músculo	Número de inyecciones por músculo
magno, isquiotibiales mediales)		
Gastrocnemio	2.0	1-2 sitios
Medial	2.0	1-2 sitios
Lateral		

Por lo general, la mejoría clínica se presenta dentro de las dos primeras semanas después de la inyección. Se deberán administrar nuevas dosis cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido, pero típicamente la frecuencia de inyección no deberá exceder un tratamiento cada tres meses. El grado de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de Botox® y de los músculos a inyectar.

**Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:**

**En estudios clínicos controlados y abiertos se utilizaron las siguientes dosis para los músculos individuales (dosis máxima total de 400 U por sesión de tratamiento):**



Músculo	Dosis Total; Número de Sitios
Biceps braquial	100 - 200 U; 1 a 4 sitios
Flexor profundo de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor superficial de los dedos	15 - 50 U; 1-2 sitios
Flexor radial del carpo	15 - 60 U; 1-2 sitios
Flexor ulnar del carpo	10 - 50 U; 1-2 sitios
Aductor del pulgar	20 U; 1-2 sitios
Flexor largo del pulgar	20 U; 1-2 sitios

En estudios clínicos controlados, abiertos y en estudios no controlados se administraron dosis que usualmente variaron entre 200 y 240 U en los músculos flexores y de la muñeca (las cuales fueron divididas entre los músculos seleccionados) en una sesión de tratamiento dada.

En estudios clínicos controlados, la mejoría del tono muscular se presentó dentro de las primeras dos semanas, observándose por lo general el efecto pico dentro de un periodo de 4 a 6 semanas. En un estudio de continuación abierto no controlado, la mayoría de los pacientes recibió una nueva inyección después de un intervalo de 12 a 16 semanas, cuando el efecto sobre el tono muscular había disminuido. Los pacientes en cuestión recibieron hasta cuatro inyecciones (con una dosis acumulativa máxima de 960 U) a lo largo de 54 semanas. Si el médico tratante lo considera apropiado, es posible administrar nuevas dosis cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido. Por lo general, las nuevas inyecciones no deberán ser administradas antes de 12 semanas.

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden llegar a hacer necesarias alteraciones de la dosis de BOTOX® y de los músculos a inyectar. Se deberá utilizar la dosis eficaz más baja.

**Espasticidad Focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:**

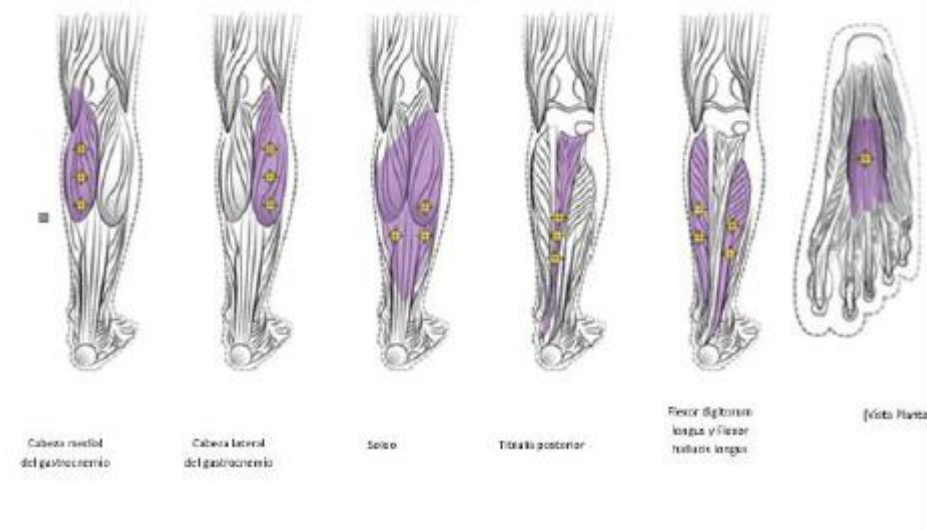
La dosis recomendada para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores que involucra el tobillo y dedos del pie en adultos es de 300 U – 400 U, distribuidas entre los músculos afectados (ver tabla y figura a continuación). Si el médico tratante lo considera apropiado, se puede repetir el tratamiento con Botox® cuando el efecto de una inyección previa haya disminuido, pero no antes de que hayan transcurrido 12 semanas desde la administración de la inyección anterior. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección puede requerir alteraciones en la dosis de BOTOX® y los músculos a inyectar.

**Tabla: Dosificación de Botox® por músculo para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos**



Músculo	Dosis recomendada Dosis total; Número de sitios
Gastrocnemio	
Cabeza medial	75 Unidades; 3 sitios
Cabeza lateral	75 Unidades; 3 sitios
Soleo	75 Unidades; 3 sitios
Tibial Posterior	75 Unidades; 3 sitios
Flexor hallucis longus	50 Unidades; 2 sitios
Flexor digitorum longus	50 Unidades; 2 sitios
<b>Flexor digitorum brevis</b>	<b>25 Unidades; 1 sitio</b>

Figura: Sitios de inyección para espasticidad de las extremidades inferiores en adultos



### Disfonía Espasmódica:

A menos que la inyección sea realizada bajo visualización directa, se utiliza una aguja electromiográfica recubierta con Teflón y la inyección es realizada empleando orientación electromiográfica. Para la disfonía espasmódica aductora, la dosis inicial recomendada es de 1.0 a 2.5 U en un volumen de 0.1 mL inyectado en cada músculo tiroaritenideo.

En los tratamientos subsecuentes, la dosis puede ser ajustada alterando la concentración de acuerdo a las características del paciente y de la respuesta a la terapia previa. Puede que en ocasiones un paciente necesite hasta 3 U por cuerda vocal. Sin embargo, con el paso de los años de tratamiento, muchos pacientes han reducido su dosis hasta una dosis tan baja como 0.2 U por músculo tiroaritenideo.

Para el tratamiento de la disfonía espasmódica abductora se suelen inyectar 2.0 a 5.0 U de BOTOX® unilateralmente en un músculo cricoaritenideo posterior a través de un abordaje transcricoideo, supracricoideo o retrocricoideo lateral.

La inyección suele ser administrada con el paciente en posición supina y con una almohada pequeña colocada bajo los hombros para mejorar la exposición laríngea. Para la disfonía espasmódica aductora se identifican los puntos de referencia de la superficie laríngea, incluyendo el cartílago tiroides y cricoides, y en particular el



pequeño hueco de la membrana cricotiroidea. La identificación precisa de los puntos de referencia es una parte crítica de este procedimiento y puede llegar a resultar difícil en los individuos con cuello grueso.

También para el tratamiento de la disfonía espasmódica aductora, la aguja de registro EMG es avanzada en la línea media a través de la membrana cricotiroidea, dirigiendo la aguja en dirección rostral y con un ángulo aproximado de 30° en dirección lateral hacia el músculo tiroaritenoso designado. Para un procedimiento bilateral, la aguja es redirigida hacia el músculo contralateral correspondiente. Una vez dentro del músculo, la actividad electromiográfica de inserción es audible y la colocación puede ser confirmada pidiendo al paciente que articule una “e”. Una vez confirmada la colocación de la aguja se inyecta la dosis requerida de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL (por lo general sin exceder 5 U).

En todos los casos de disfonía espasmódica abductora, se deberá realizar una endoscopia antes de cada tratamiento para evaluar la actividad dinámica de cada cuerda vocal y el tamaño de la vía aérea al nivel de la glotis. Típicamente se elige al músculo cricoaritenoso posterior (PCA) del lado más activo para la terapia. Se deberá utilizar un abordaje retrocricoideo en el cual la aguja de inyección, la cual contiene entre 2 y 5 U de BOTOX® en un volumen de 0.1 mL, es dirigida hacia el PCA describiendo una curva al nivel del cartílago cricoides para posicionarla detrás de la laringe. La laringe puede ser rotada lateralmente en el lado apropiado para mejorar el acceso. Para confirmar la colocación de la aguja, el paciente inhala con fuerza para activar el PCA, lo cual produce un patrón de interferencia EMG característico. A continuación se efectúa la inyección de BOTOX®. Se recomienda realizar exclusivamente inyecciones unilaterales en cada sesión de tratamiento. La determinación del PCA que debe ser inyectado en una sesión de tratamiento dada es realizada a través de una revisión endoscópica previa. Las sesiones de tratamiento son llevadas a cabo exclusivamente cuando la cuerda no inyectada presenta suficiente movimiento para prevenir estridor en el caso de que la cuerda inyectada se vuelva inmóvil. Ocasionalmente, un paciente con disfonía espasmódica abductora presentará un aumento de la actividad del músculo cricotiroideo —la cual también puede ser evaluada por EMG— y posiblemente se beneficiará de inyecciones suplementarias en dicho músculo.

Por lo general, el efecto pico es observado dentro de los 7 días posteriores a una inyección.

#### Hiperhidrosis:

**Hiperhidrosis axilar primaria:** La dosis inicial recomendada es de 50 U de BOTOX® es inyectada intradérmicamente utilizando una aguja calibre 30 en alícuotas de 0.1 a 0.2 mL distribuidas uniformemente en múltiples sitios (10-15) con una separación aproximada de 1-2 cm entre sí dentro del área hiperhidrótica de cada axila. El área hiperhidrótica puede ser definida utilizando técnicas de tinción estándar, por ejemplo, la prueba de yodo-almidón de Minor. BOTOX® es reconstituido con solución salina al 0.9% libre de preservantes (100 U/4 mL). Cada dosis es inyectada a una profundidad aproximada de 2 mm y en un Angulo de 45 grados respecto a la superficie de la piel con el lado del bisel hacia arriba para minimizar la filtración y para asegurar que el líquido inyectado permanezca dentro de la dermis.

Por lo general, la mejoría clínica suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección. La duración media de la respuesta después de tratamientos repetidos (hasta 4 tratamientos en pacientes tratados con 50 U de BOTOX®) fue de 6-8 meses.



Es posible administrar una nueva inyección de BOTOX® cuando el efecto clínico de una inyección previa haya disminuido y el médico tratante lo considere necesario. Las inyecciones no deberán ser repetidas con una frecuencia que exceda un tratamiento cada dos meses.

#### **Hiperactividad del Músculo Detrusor de la Vejiga:**

##### **Trastornos de la vejiga**

Los pacientes no deberán presentar infección en el tracto urinario antes del tratamiento. Deberán administrarse antibióticos profilácticos 1-3 días antes del tratamiento, en el día del tratamiento, y 1-3 días después del tratamiento.

Generalmente se recomienda que los pacientes discontinúen el tratamiento antiplaquetario

al menos tres días antes del procedimiento de inyección. Los pacientes con terapia anti-coagulante deben ser controlados adecuadamente para disminuir el riesgo de sangrado.

##### **Vejiga Hiperactiva:**

Debe realizarse una instilación intravesical de anestésico local diluido con o sin sedación antes de la inyección, de conformidad con la práctica local. Si se realiza una instilación local de anestésico, la vejiga debe ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección.

La dosis recomendada es 100 Unidades de BOTOX®. La dilución recomendada es 100 Unidades/10 mL con solución salina no preservada 0.9%. Elimine cualquier sobrante de solución salina. BOTOX® reconstituido (100 Unidades/10 mL) es inyectado en el músculo detrusor por medio de un citoscopio flexible o rígido, evitando el trígono. La vejiga debe ser instilada con suficiente solución salina para lograr una adecuada visualización para las inyecciones, pero debe evitarse la sobredistensión.

La aguja de inyección deberá llenarse con aproximadamente 1 mL de BOTOX® reconstituido antes de iniciar las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para remover el aire atrapado. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 20 inyecciones de 0.5 mL cada una (para un volumen total de 10 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga no deberá ser drenada para que los pacientes puedan demostrar su capacidad de evacuar antes de abandonar la clínica. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones y hasta que haya ocurrido una evacuación espontánea.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 166 días [-24 semanas]), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga.

La duración general media de la respuesta fue ~212 días (~30 semanas) basado en los pacientes que recibieron tratamientos únicamente con BOTOX® 100 Unidades de los estudios pivotaes a través del estudio de extensión abierto (N=438).

#### **Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible utilizar una instilación intravesical de un anestésico local diluido con o sin sedación, o anestesia general antes de la inyección de conformidad con la práctica local.

Si se lleva a cabo una instilación de un anestésico local, la vejiga deberá ser drenada e irrigada con solución salina estéril antes de la inyección. La dosis recomendada es de 200 U de BOTOX®.

**Botox® 100 U:**

Reconstituya dos viales de 100 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes cada uno y mezcle suavemente el contenido de cada vial. Extraiga 4 mL de cada vial a dos jeringas de 10 mL. Extraiga los 2 mL restantes de cada vial a una tercera jeringa de 10 mL. Complete la reconstitución añadiendo 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

**Botox® 200 U:**

Reconstituya un vial de 200 U de BOTOX® con 6 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes y mezcle suavemente el contenido del vial. Extraiga 2 mL del vial a cada una de tres jeringas de 10 mL. Complete la reconstitución adicionando 8 mL de solución salina al 0.9% libre de preservantes a cada una de las jeringas de 10 mL y mezcle con cuidado. Siguiendo el procedimiento anterior se obtendrán tres jeringas de 10 mL que contendrán 10 mL (~67 U) cada una, para un total de 200 U de BOTOX® reconstituido.

Utilice el producto inmediatamente después de su reconstitución en la jeringa. Deseche toda solución salina no utilizada.

**BOTOX® reconstituido (200 U/30 mL)** es inyectado en el músculo detrusor por medio de un cistoscopio flexible o rígido evitando el trígono. La vejiga deberá ser instilada con suficiente solución salina para obtener una visualización adecuada para las inyecciones, pero se deberá evitar una distensión excesiva.

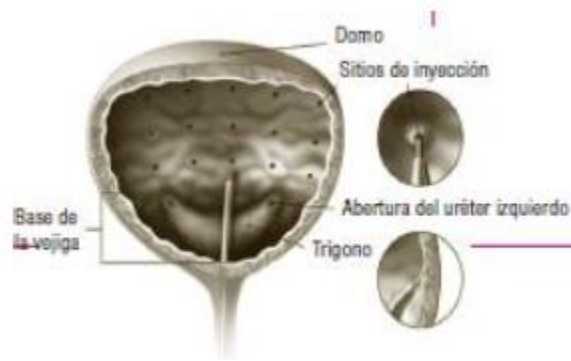
La aguja de inyección deberá ser llenada con aproximadamente 1 mL, antes del inicio de las inyecciones (dependiendo de la longitud de la aguja) para eliminar todo aire presente. La aguja deberá ser insertada aproximadamente 2 mm en el detrusor y se deberán realizar 30 inyecciones de 1 mL cada una (para un volumen total de 30 mL) con una separación aproximada de 1 cm entre sí (vea la figura). Para la inyección final, se deberá inyectar aproximadamente 1 mL de solución salina normal estéril para administrar la dosis completa. Después de la administración de las inyecciones, la solución salina utilizada para la visualización de la pared de la vejiga deberá ser drenada. El paciente deberá ser observado durante 30 minutos como mínimo después de las inyecciones.

La mejoría clínica puede presentarse dentro de un periodo de 2 semanas. Los pacientes deberán ser considerados para una nueva administración cuando el efecto clínico de las inyecciones previas haya disminuido (la duración media, en estudios clínicos de Fase 3, fue de 256-295 días o 36-42 semanas para BOTOX® 200 U), pero no antes de 3 meses después de la administración anterior, en la vejiga. La duración general de la respuesta media fue de 253 días (~36 semanas) basado en los pacientes

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



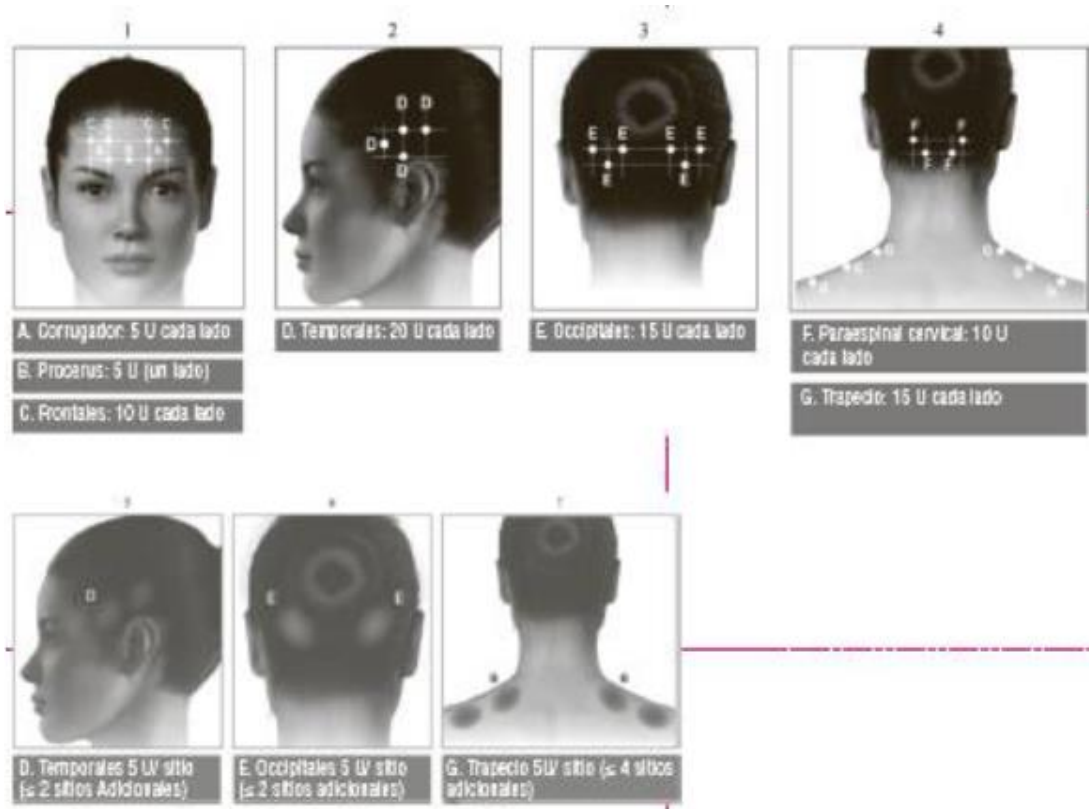
que recibieron tratamiento únicamente con BOTOX® 200 Unidades a partir de los estudios pivotaes, a través del estudio de extensión abierto (N=174).



#### Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica

La dilución recomendada es de 100 unidades/2 mL, con una concentración final de 5 unidades por 0.1 mL. La dosis recomendada para tratar la migraña crónica es de 155 a 195 unidades administradas intramuscularmente (IM) utilizando una aguja calibre 30 estéril de 0.5 pulgadas en inyecciones de 0.1 mL (5 unidades) por sitio. Las inyecciones deberán ser divididas entre 7 áreas específicas de los músculos de la cabeza/cuello según se especifica en la siguiente tabla. Puede ser necesario utilizar una aguja de 1 pulgada en la región del cuello en el caso de los pacientes con músculos del cuello gruesos. Con excepción del músculo procerus, el cual deberá ser inyectado en un sitio (línea media), todos los músculos deberán ser inyectados bilateralmente utilizando la dosis mínima por músculo señalada en la siguiente tabla, ubicándose la mitad del número de sitios de inyección en el lado derecho y la otra mitad en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello. Se recomienda repetir el tratamiento cada 12 semanas. De haber una ubicación (o ubicaciones) del dolor predominante(s), es posible administrar inyecciones adicionales en uno o ambos lados en un máximo de 3 grupos de músculos específicos (occipital, temporal y trapecio) hasta alcanzar la dosis máxima por músculo indicada en la siguiente tabla.

Sitios recomendados de inyección para la migraña crónica:



### Dosis de BOTOX® por Músculo para la Migraña Crónica

Área de la Cabeza/Cuello	Dosis Recomendada
	Número Total de Unidades (número de sitios de inyección IM <sup>a</sup> )
Corrugador <sup>b</sup>	10 unidades (2 sitios)
Frontal <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Procer <sup>b</sup>	5 unidades (1 sitio)
Occipital <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 40 unidades (hasta 8 sitios)
Temporal <sup>b</sup>	40 unidades (8 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Grupo de músculos paraespinales cervicales <sup>b</sup>	20 unidades (4 sitios)
Trapecio <sup>b</sup>	30 unidades (6 sitios); máximo: 50 unidades (hasta 10 sitios)
Rango de Dosis Total:	155 unidades a 195 unidades

<sup>a</sup>Cada sitio de inyección IM = 0.1 mL = 5 unidades de BOTOX®

<sup>b</sup>Dosis distribuida bilateralmente en el caso de la dosis mínima

### Líneas Faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL o 100 U/2.5 mL) es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Se administra un volumen de 0.1 mL (4 U) en

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cada uno de los cinco sitios de inyección: dos inyecciones en cada músculo corrugador y una inyección en el músculo procerus para una dosis total de 20 U.

A fin de reducir la incidencia de ptosis, evítense las inyecciones cerca del músculo elevador palpebral superior, particularmente en los pacientes con complejos depresores del entrecejo de mayor tamaño. Las inyecciones en la parte medial del corrugador y en la parte central de la ceja deberán ser aplicadas al menos 1 cm por encima del reborde óseo supraorbitario.

La mejoría de las líneas verticales entre las cejas (líneas glabellares) suele comenzar dentro de un periodo de 1 a 2 días, incrementándose en intensidad durante la primera semana posterior al tratamiento. La duración del efecto es de aproximadamente 3-4 meses en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se ha reportado una duración del efecto de hasta 6 meses. La frecuencia de tratamiento no deberá exceder un tratamiento cada tres meses.

**Líneas en la frente: BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL)** es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se inyectan 2-6 U intramuscularmente en cada uno de los 4 sitios de inyección en el músculo frontal (cada 1-2 cm a lo largo de cualquiera de los lados de un pliegue profundo de la piel de la frente, 2-3 cm por encima de la ceja) para una dosis total de hasta 24 U. **Líneas Laterales del canthus (patas de gallo): BOTOX® reconstituido (50 U/1.25 mL ó 100 U/2.5 mL)** es inyectado utilizando una aguja calibre 30 estéril. Por lo general se deben inyectar 2-6 U bilateralmente en cada uno de los sitios de inyección (1-3 sitios) a una profundidad de 2-3 mm lateralmente con respecto al reborde orbitario lateral, donde se observa la mayoría de las líneas de una sonrisa forzada.

Las inyecciones deben ser aplicadas al menos 1 cm fuera de la órbita ósea y no deben ser aplicadas en la parte medial de la línea vertical que atraviesa al canto lateral, ni tampoco cerca del margen inferior del cigoma.

#### Todas las indicaciones

En ausencia del efecto deseado después de la primera sesión de tratamiento (es decir, ausencia de mejoría clínica significativa con respecto a la línea basal antes de que transcurra un mes después de la inyección), se deberán tener en consideración las siguientes acciones:

- Verificación clínica del efecto de la toxina sobre el músculo (o músculos) inyectado(s), lo cual puede incluir un examen electromiográfico por parte de un especialista experimentado en electromiografía.
- Análisis de las potenciales causas de la falta de efecto, por ejemplo, selección inapropiada de los músculos a inyectar, dosis insuficiente, técnica de inyección deficiente, contractura fija, debilidad relativa de los músculos antagonistas y/o formación de anticuerpos neutralizantes contra la toxina;
- Reevaluación de la idoneidad del tratamiento con toxina botulínica tipo A.

Para la segunda sesión de tratamiento, en ausencia de efectos no deseados después de la primera sesión de tratamiento, el médico deberá tener en consideración lo siguiente:

- Ajuste de la dosis tomando en cuenta el análisis de la falla del tratamiento previo;
- Uso de orientación EMG según sea apropiado;
- Mantenimiento de un intervalo de tres meses entre las dos sesiones de tratamiento.



En caso de falla en el tratamiento o una disminución del efecto después de un nuevo tratamiento, tomando en cuenta los ajustes de la dosis y los objetivos de las inyecciones, se deberán tener en consideración métodos de tratamiento alternativos.

**Nuevas reacciones adversas:**

#### **General**

En general, las reacciones adversas se presentan dentro de los primeros días posteriores a la inyección y, si bien suelen ser transitorias, pueden llegar a durar varios meses (o más tiempo en casos raros).

La debilidad muscular local representa la acción farmacológica esperada de la toxina botulínica en el tejido muscular. Sin embargo, se ha reportado debilidad de los músculos adyacentes y/o de músculos distantes del sitio de inyección.

Tal como cabe esperar para cualquier procedimiento de inyección, ha habido reportes de dolor localizado, inflamación, parestesia, hipoestesia, sensibilidad, hinchazón/edema, eritema, infección localizada, sangrado y/o formación de hematomas en asociación con la inyección. El dolor y/o la ansiedad relacionados con la aguja han traído consigo respuestas vasovagales que han incluido hipotensión sintomática transitoria y síncope.

**Experiencia de estudios clínicos**

**Reacciones adversas – frecuencia por indicación:**

A continuación, se presenta la frecuencia de reacciones adversas documentada durante los estudios clínicos para cada indicación. La frecuencia es definida de la siguiente manera: muy comunes ( $\geq 1/10$ ), comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco comunes ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ) raros ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) y muy raros ( $< 1/10,000$ ).

**Blefaroespasma / espasmo hemifacial:**

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de estudios clínicos controlados y de estudios abiertos que incluyeron a 1732 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas:

**Trastornos del sistema nervioso: Poco comunes:**

Mareos, parálisis facial; Trastornos oculares; Muy común: Ptosis del párpado; Comunes: Queratitis punteada, lagofthalmos, ojo seco, fotofobia, irritación ocular, aumento del lagrimeo; Poco comunes: Queratitis, ectropión, diplopía, entropión, visión borrosa; Raros: Edema de los párpados; Muy raros: Queratitis ulcerativa, defecto epitelial corneal, perforación corneal. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos; Común: Equimosis; Poco común: Sarpullido.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Poco común: Fatiga.**

**Estrabismo:**

En los datos de seguridad recopilados a partir de estudios clínicos controlados, los cuales incluyeron a aproximadamente 2058 pacientes tratados con BOTOX®, se reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos oculares: Muy comunes: Ptosis del párpado, trastorno del movimiento ocular; Poco comunes: Hemorragias retrobulbares oculares, penetración en el ojo, pupila de Holmes-Adie; Raros: Hemorragia vítrea.

**Distonía:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 231 pacientes tratados con BOTOX®. Se reportaron las siguientes reacciones adversas: Infecciones e infestaciones: Comunes: Rinitis, infección del tracto respiratorio superior. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Mareos, hipertonia, hipoestesia, somnolencia, cefalea. Trastornos oculares; Poco comunes: Diplopía, ptosis del párpado. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Poco comunes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Muy común: Disfagia; Comunes: Boca seca, náuseas. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy común: Debilidad muscular; Común: Rigidez musculoesquelética. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Dolor; Comunes: Astenia, malestar, síndrome similar a resfriado; Poco común: Pirexia

#### **Espasticidad de las extremidades superiores asociada a Parálisis Cerebral**

**Pediátrica:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 74 niños tratados para espasticidad de las extremidades superiores: Infecciones e infestaciones: Comunes: Influenza, neumonía. Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Torpeza, hipoquinesia.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Comunes: Debilidad muscular, espasmos musculares, dedo en gatillo. Trastornos renales y urinarios: Común: Poliuria.

**Trastornos gastrointestinales:** Comunes: Vómito. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Dislocación de articulación, caída, contusión. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común:

**Molestia en el sitio de inyección;** Comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección

#### **Espasticidad de las extremidades inferiores asociada a Parálisis Cerebral**

**Pediátrica:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo y de un estudio de extensión abierto, los cuales incluyeron a aproximadamente 304 pacientes tratados con BOTOX®: Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección viral, infección del oído.

**Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Somnolencia, alteración de la marcha, parestesia. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Común: Sarpullido.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Comunes: Mialgia, debilidad muscular, dolor en extremidad. Trastornos renales y urinarios: Común: Incontinencia urinaria. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos: Comunes: Caída.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Comunes: Malestar, dolor en el sitio de inyección, astenia

**Espasticidad focal de las extremidades superiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos que incluyeron a 339 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Común: Hipertonia; Poco comunes: Hipoestesia, cefalea, parestesia.



**Trastornos vasculares:**

**Poco comunes:** Hipotensión ortostática. **Trastornos gastrointestinales:** Poco comunes: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Equimosis; Poco comunes: Dermatitis, prurito, sarpullido. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Comunes: Dolor en extremidad, debilidad muscular; Poco comunes: Artralgia, bursitis.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:**

**Comunes:** Dolor en el sitio de inyección, pirexia, enfermedad similar a influenza; **Poco comunes:** Astenia, dolor, hipersensibilidad en el sitio de inyección, malestar.

**Espasticidad focal de las extremidades inferiores asociada con accidente cerebrovascular en adultos:** Las siguientes reacciones adversas, se reportaron con mayor frecuencia ( $\geq 1\%$ ) en los pacientes tratados con BOTOX® y con mayor frecuencia que por pacientes tratados con placebo en ensayos clínicos doble ciego controlados por placebo para el tratamiento de la espasticidad de las extremidades inferiores en adultos.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Común: Edema periférico.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Comunes: Artralgia, rigidez musculoesquelética.

**Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Común: Sarpullido.

No se observó cambio en el perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

**Disfonía espasmódica:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Muy común: Disfonía. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Comunes: Aspiración, estridor; Poco comunes: Tos. **Trastornos gastrointestinales:** Muy común: Disfagia; Poco común: Náuseas. **Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Común: Dolor; Poco común: Enfermedad similar a influenza.

**Hiperhidrosis:** **Hiperhidrosis axilar primaria:** Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de estudios doble ciego y abiertos, los cuales incluyeron a 397 pacientes tratados con BOTOX®: **Trastornos del sistema nervioso:** Comunes: Cefalea, parestesia.

**Trastornos vasculares:** Común: Sofocos. **Trastornos gastrointestinales:** Común: Náuseas. **Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos:** Comunes: Hiperhidrosis, olor anormal de la piel, prurito, nódulo subcutáneo, alopecia.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Común: Dolor en extremidad.

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:** Muy común: Dolor en el sitio de inyección; Comunes: Dolor, edema en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de inyección, hipersensibilidad en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección, astenia. **Nota:** Se reportó un incremento de la sudoración no axilar en 4.5% de los pacientes, dentro del mes posterior a la inyección sin que se observara un patrón en lo que se refiere a los sitios anatómicos afectados. Se observó una resolución en aproximadamente 30% de los pacientes dentro de un periodo de cuatro meses.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio abierto de BOTOX® (50 U por axila) en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad (n = 144), los eventos adversos más comunes (reportados en >3% de los pacientes) incluyeron amigdalitis (3.5%), nasofaringitis (4.9%) e infección del tracto respiratorio superior (21.5%). Las reacciones adversas de dolor en el sitio de inyección en hiperhidrosis fueron reportadas en dos pacientes cada uno. El perfil de seguridad de BOTOX® para el tratamiento de la hiperhidrosis en adolescentes fue similar al observado en la población adulta.

**Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga:**

**Vejiga Hiperactiva:**

Las siguientes tasas fueron reportadas de los ensayos clínicos pivotales doble-ciego, placebo-controlados, fase 3, durante el ciclo de tratamiento completo con BOTOX® 100 U:

**Infecciones e infestaciones: Muy comunes: Infección del tracto urinario. Comunes: Bacteriuria. Trastornos renales y urinarios Muy comunes: Disuria. Comunes: Retención urinaria, polaquiuria. Investigaciones: Comunes: volumen de orina residual\***

**\*PVR elevado no requiere cateterización**

Las reacciones adversas relacionadas al procedimiento que se presentaron con una frecuencia común fueron disuria y hematuria.

La cateterización fue iniciada en el 6.5% después del tratamiento con BOTOX® 100 Unidades en comparación con 0.4% en el grupo placebo.

No se observaron cambios en el perfil general de seguridad con dosis repetidas.

**Hiperactividad Neurogénica del Detrusor:**

Se reportaron las siguientes tasas con BOTOX® (200 U) durante el ciclo de tratamiento completo (duración media de la exposición: 44 semanas) de los estudios clínicos doble ciego, placebo controlados: **Infecciones e infestaciones: Muy común: Infección del tracto urinario. Trastornos psiquiátricos: Común: Insomnio. Trastornos gastrointestinales:**

**Común: Estreñimiento. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**

**Comunes: Debilidad muscular, espasmo muscular. Trastornos renales y urinarios: Muy común: Retención urinaria; Comunes: Hematuria\*, disuria\*, divertículo de la vejiga.**

**Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Fatiga, alteración de la marcha. Lesión, envenenamiento y complicaciones de procedimientos:**

**Comunes: Disreflexia autonómica\*, caída.\***

**\*Reacciones adversas relacionadas con los procedimientos**

No se observó un cambio del perfil de seguridad general con la administración de dosis repetidas.

No se observó una diferencia de la tasa anual de exacerbaciones de MS (número de eventos de exacerbación de MS por año-paciente) (BOTOX® = 0.23, placebo = 0.20) en los pacientes con MS enrolados en los estudios esenciales.

De los pacientes sin cateterización en la línea basal antes del tratamiento, se inició cateterización en 38.9% después del tratamiento con BOTOX® (200 U) en comparación con 17.3% con el placebo.

**Alternativo en la Profilaxis del Dolor de Cabeza en Migraña Crónica**

Los datos de seguridad fueron recopilados a partir de dos estudios doble ciego controlados con placebo que incluyeron a 687 pacientes tratados con BOTOX®. Se



reportaron las siguientes reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, migraña, paresia facial. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado. Trastornos gastrointestinales: Poco comunes: Disfagia. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor en el sitio de inyección.

Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Prurito, salpullido; Poco comunes: Dolor de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Comunes: Dolor del cuello, rigidez musculoesquelética, debilidad muscular, mialgia, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, tirantez muscular; Poco comunes: Dolor en la mandíbula.

Se reportó migraña (incluyendo empeoramiento de migraña) en 3.8% de los pacientes tratados con BOTOX® y 2.6% de quienes recibieron un placebo, típicamente dentro del primer mes posterior al tratamiento. Estas reacciones no volvieron a presentarse en forma constante con los ciclos de tratamiento subsecuentes y la incidencia general disminuyó con las repeticiones del tratamiento. La tasa de discontinuaciones debidas a eventos adversos en estos estudios de Fase 3 fue de 3.8% con BOTOX® vs. 1.2% con placebo.

#### Líneas faciales Hiperfuncionales:

Líneas glabellares: Se reportaron los siguientes eventos adversos en los datos de seguridad recopilados a partir de dos estudios doble ciego, multicéntricos y controlados con placebo que incluyeron a 405 pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea, parestesia. Trastornos oculares: Común: Ptosis

del párpado. Trastornos gastrointestinales: Común: Náuseas. Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos: Comunes: Eritema, tirantez de la piel. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Común: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Comunes: Dolor facial, edema en el sitio de inyección, equimosis, dolor en el sitio de inyección, irritación en el sitio de inyección.

Frente: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Muy común: Cefalea. Trastornos oculares: Muy común: Edema de los párpados. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy comunes: Formación de hematomas en el sitio de inyección, prurito en el sitio de aplicación, dolor facial.

Canto lateral: Se reportaron las siguientes reacciones adversas en los datos de seguridad recopilados a partir de los estudios clínicos en pacientes tratados con BOTOX®: Trastornos del sistema nervioso: Comunes: Cefalea. Trastornos oculares: Comunes: Ptosis del párpado, edema del párpado; Raros: Diplopía. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Raros: Debilidad muscular. Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración: Muy común: Formación de hematomas en el sitio de inyección; Comunes: Dolor facial

No se reportaron eventos adversos con la administración simultánea de 44U para el tratamiento de las líneas de patas de gallo y líneas glabellares.

#### Experiencia post-marketing

Después del tratamiento con BOTOX®, ha habido raros reportes espontáneos de muerte, algunos asociados con disfagia, neumonía, y/o otras debilidades significativas.



Reacciones graves y/o inmediatas de hipersensibilidad como, anafilaxis y enfermedad del suero, han sido reportadas en raras ocasiones, como también lo han sido otras manifestaciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, edema de tejidos blandos y disnea. Algunas de estas reacciones han sido reportadas después del uso de BOTOX® ya sea por si solo o en conjunción con otros productos asociados con reacciones similares. Se reportó un caso fatal de anafilaxis en el cual el paciente murió después de que se le inyectara BOTOX® diluido inapropiadamente en 5 mL de lidocaína al 1%. El papel causal de BOTOX®, de la lidocaína o de ambos no ha sido determinado.

Ha habido reportes raros de eventos adversos relacionados con el sistema cardiovascular (incluyendo arritmia e infarto del miocardio, algunos de ellos con desenlace fatal) después del tratamiento con BOTOX®. Algunos de los pacientes en cuestión presentaban factores de riesgo incluyendo enfermedad cardiovascular.

También se han reportado crisis convulsivas de nueva aparición o recurrentes después del tratamiento con BOTOX®, típicamente en pacientes con predisposición para sufrir estos eventos.

Se ha reportado glaucoma por cierre angular en muy raras ocasiones después del tratamiento con BOTOX® para blefaroespasmos.

Se ha reportado lagofthalmos después de la inyección con BOTOX® en las líneas glabellares o en las patas de gallo.

Se ha reportado edema del párpado después de la inyección periocular de BOTOX®.

La siguiente lista incluye reacciones medicamentosas adversas u otros eventos adversos medicamento relevantes que han sido reportados desde que el fármaco fue comercializado: denervación/atrofia muscular, depresión respiratoria y/o insuficiencia respiratoria, disnea y neumonía por aspiración, disartria, boca seca, estrabismo, neuropatía periférica, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, pirexia, anorexia, visión borrosa, alteración visual, hipoacusia, tinnitus, vértigo, parálisis facial, paresia facial, plexopatía braquial, radiculopatía, síncope, hipoestesia, malestar, mialgia, miastenia grave, parestesia, sarpullido, eritema multiforme, prurito, dermatitis psoriasiforme, hiperhidrosis y alopecia incluyendo madarosis, ojo seco y espasmos/contracciones

### 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

#### 3.6.1 : OMNITROPE SOLUCIÓN INYECTABLE EN CARTUCHO DE 15 mg / 1,5ml

Expediente : 20062121  
Radicado : 20191177760 / 20201219410  
Fecha : 24/11/2020  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:  
Cada mL contiene 10mg de Somatropina Recombinante

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lactantes, niños y adolescentes:

Trastorno del crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona del crecimiento (GH).

Trastorno del crecimiento asociado al síndrome de Turner.

Trastorno del crecimiento asociado a insuficiencia renal crónica.

Trastorno del crecimiento (puntuación de la desviación estándar actual de la talla (SDS) <-2,5 y SDS <-1 ajustada para los padres) en niños y adolescentes nacidos con baja talla para su edad gestacional (PEG), con un peso al nacer y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), que no alcanzaron el estirón de crecimiento (velocidad de crecimiento (VC) SDS <0 durante el último año) a los cuatro años de edad o más. El síndrome de Prader – Willi (SPW) para la mejoría del crecimiento y composición corporal. El diagnóstico de SPW debe ser conformado por pruebas genéticas apropiadas.

Adultos:

Terapia de sustitución en los adultos con deficiencia pronunciada de la hormona de crecimiento. Se define como pacientes con deficiencia grave de la hormona de crecimiento en la edad adulta, a los pacientes con patología pituitaria hipotalámica conocida y con, por lo menos, una deficiencia hormonal de pituitaria conocida que no sea prolactina. Estos pacientes deben someterse a una prueba dinámica única, para así diagnosticar o excluir una deficiencia de la hormona del crecimiento. En los pacientes con un comienzo de deficiencia GH aislada en la niñez (sin pruebas de enfermedad hipotálamo-hipofisaria o de la irradiación craneal), se recomiendan dos pruebas dinámicas, excepto en aquellos que presenten concentraciones bajas de IGI-I (SDS <-2) que pueden ser considerados para recibir una sola prueba. El punto de corte de la prueba dinámica debe ser escrito.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la somatropina o a alguno de los excipientes. La somatropina no debe usarse cuando existan indicios de actividad tumoral, debiendo completarse el tratamiento antitumoral antes de iniciar el tratamiento con somatropina. La somatropina no debe usarse en la promoción del crecimiento en los pacientes con hepáfisis cerradas. Los pacientes con enfermedad crítica aguda que presenten complicaciones después de cirugía cardíaca, abdominal, traumatismos múltiples por accidente, insuficiencia respiratoria aguda o enfermedades similares, no deben ser tratados con somatropina.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: solo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. No utilice Omnitrope® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el cartón después de cad. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. O conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C). O no congelar. O conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. O después de la administración de la primera inyección, el cartucho debe permanecer en el inyector de pluma y debe conservarse en una nevera, a una temperatura de 2 a 8 °C, y solo debe usarse durante un máximo de 28 días.

No usar Omnitrope® si se observa que la solución está turbia. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Advertencias: sensibilidad a la insulina. Omnitrope® puede inducir un estado de resistencia a la insulina, y en algunos pacientes hiperglucemia. Por consiguiente, los pacientes deben ser observados para evidencias de intolerancia a la glucosa. En casos raros, se pueden cumplir los criterios de diagnóstico para diabetes mellitus de tipo II como resultado de la terapia de somatropina, pero los factores de riesgo como la obesidad (incluyendo pacientes obesos PWS), historia clínica de la familia, tratamiento con esteroides, o deterioro preexistente de la tolerancia a la glucosa han estado presentes en la mayoría de los casos donde se presentó esta situación. En pacientes con diabetes mellitus ya manifestada, la terapia antidiabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina. Hipertensión intracraneal benigna en caso de dolor de cabeza severo o recurrente, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión craneal benigna y, si es apropiado, el tratamiento con la hormona de crecimiento debe ser discontinuado. En el momento actual, las evidencias son insuficientes para hacer recomendaciones específicas sobre la continuación del tratamiento de hormonas de crecimiento en pacientes con hipotensión intracraneal resuelta. Sin embargo, la experiencia clínica ha mostrado que la re-institución de la terapia es frecuentemente posible sin recurrencia de la hipertensión intracraneal. Si se retoma el tratamiento con hormona de crecimiento, se debe proceder al monitoreo cuidadoso de la hipertensión intracraneal. Función tiroidea durante el tratamiento con Omnitrope®, se ha observado una conversión mejorada de T4 a T3 que puede resultar en una reducción en la concentración de T4 sérica y un aumento en la concentración de T3 sérica. En general, los niveles de hormona tiroidea periférica han permanecido dentro de los rangos de referencia para sujetos sanos. Los efectos de Omnitrope® en los niveles de hormona tiroidea pueden tener relevancia clínica en pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes el hipotiroidismo teóricamente se pueda desarrollar.

En contraste, en pacientes que reciben terapia de remplazo con tiroxina, se puede presentar hipertiroidismo leve. Es, por este motivo, particularmente recomendable hacer pruebas de función tiroidea tras el inicio del tratamiento con Omnitrope® y tras los ajustes de dosis. Según algunos reportes, Omnitrope® reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por aumentar la depuración hepática. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. Sin embargo, la terapia de remplazo de corticosteroides debe ser optimizada antes de iniciar la terapia de Omnitrope® en la deficiencia de la hormona de crecimiento, secundaria al tratamiento de una enfermedad maligna, se recomienda dar atención a los signos de relapso de la malignidad. En pacientes con perturbaciones endocrinas, incluyendo la deficiencia de hormona de crecimiento, puede presentarse deslizamiento de la epífisis de la cadera más frecuentemente que en la población general. Los pacientes que presenten cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser examinados clínicamente.

#### Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento se caracterizan por el déficit de volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit es rápidamente corregido. En pacientes adultos, las reacciones adversas relacionadas con la retención de líquidos, como sean el edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son comunes. En general estos eventos adversos son leves a moderados, presentándose en los primeros meses de tratamiento y desapareciendo espontáneamente o con la reducción de la dosis.

La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionada con la edad del paciente en el inicio de la deficiencia de hormona de crecimiento. Estos efectos adversos son poco comunes en los niños.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Somatropina ha dado origen a la formación de anticuerpos en aproximadamente el 1% de los pacientes. La capacidad de unión de estos anticuerpos ha sido baja y no se han observado cambios clínicos asociados con su formación.

Los efectos no deseados han sido observados y reportados durante el tratamiento con somatropina con las frecuencias a continuación: Muy común ( $\geq 1/10$ ); común ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco común ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy rara ( $< 1/10,000$ ), no conocido (no puede ser estimado de la data disponible)

Ensayos clínicos en niños con déficit de hormona de crecimiento

Tratamiento a largo término de niños con problemas de crecimiento debido a insuficiente secreción de hormona de crecimiento

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)  
Poco común: Leucemia<sup>†</sup>

Desordenes del metabolismo y la nutrición  
No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso  
No conocido: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo  
Poco comunes: Artralgia\*  
No conocidas: Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración  
Muy comunes: Reacción en el sitio de inyección<sup>§</sup>  
No conocidas: Edema periférico\*  
Investigaciones  
No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo<sup>‡</sup>

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con síndrome de Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con alteraciones del crecimiento debido al síndrome de Turner

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

No conocidas: Leucemia<sup>†</sup>

Trastornos del metabolismo y la nutrición

No conocidas: Diabetes mellitus tipo 2

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Trastornos del sistema nervioso

No conocidas: Parestesia\*, hipertensión intracraneal benigna

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y trastornos óseos

Muy comunes: Artralgia\*

No conocidas: Mialgia\*, rigidez musculoesquelética\*

#### Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración

No conocidas: Edema periférico\*, reacciones en el lugar de inyección<sup>§</sup>

#### Investigaciones complementarias

No conocidas: Disminución de cortisol en sangre †

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento y remiten en forma espontánea o con la reducción de la dosis. La incidencia de estos efectos adversos está relacionada con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente inversamente relacionados con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona del crecimiento.

§ Se informaron reacciones transitorias en el lugar de inyección.

‡ Se desconoce la significación clínica.

† Informado en niños con déficit de la hormona del crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece similar a la observada en niños sin déficit de la hormona del crecimiento.

#### Ensayos clínicos en niños con insuficiencia renal crónica

Tratamiento a largo termino de niños con deficiencia de crecimiento debida a insuficiencia renal crónica

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

#### Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

#### Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal

#### Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

No conocidas: Artralgia\*, Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

#### Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección<sup>§</sup>

No conocidas: Edema periférico\*

#### Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo †

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad



de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatotropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en niños con SGA

Tratamiento a largo termino de niños con perturbaciones del crecimiento debidas a nacidos pequeños para la edad gestacional

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

No conocido: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Poco común: Artralgia\*

No conocidas: Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Reacción en el sitio de inyección§

No conocidas: Edema periférico\*

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo ‡

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatotropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clinicos en PWS

Tratamiento a largo término y mejora de la postura corporal de niños con perturbación de crecimiento debida a síndrome de Prader-Willi

Neoplasmas benignos, malignos y no especificados (incluyendo quistes y pólipos)

No conocido: Leucemia †

Desordenes del metabolismo y la nutrición



No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Común: Parestesia\*, hipertensión benigna intracraneal

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Común: Artralgia\*, Mialgia\*,

No conocidas: rigidez musculo esquelética\*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Comunes: Edema periférico\*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección<sup>§</sup>

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo †

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección

‡ Significancia Clínica no conocida.

† Reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero a incidencia parece ser similar en niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

Ensayos clínicos en adultos con GHD

Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento

Desordenes del metabolismo y la nutrición

No conocido: diabetes mellitus Tipo 2

Perturbaciones del sistema nervioso

Comun: Parestesia\*, síndrome del túnel carpal

No conocidas: hipertensión craneal benigna

Perturbaciones músculo esqueléticas y del tejido conectivo

Muy Común: Artralgia\*,

Común: Mialgia\*, rigidez musculo esquelética\*

Perturbaciones generales y condiciones en el sitio de administración

Muy Comunes: Edema periférico\*

No conocidas: Reacción en el sitio de inyección<sup>§</sup>

Investigaciones

No conocidas: Decrecimiento de cortisol sanguíneo †

\* En general, estos efectos adversos son leves a moderados, surgen en los primeros meses de tratamiento, y disminuyen espontáneamente o con reducción de dosis. La incidencia de estos eventos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y está posiblemente relacionado de manera inversa a la edad de los pacientes en el inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

§ Han sido reportados reacciones transitorias en niños en el lugar de la inyección



‡ Significancia Clínica no conocida.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Reducción de niveles de cortisol sérico

Se ha reportado que Somatropina reduce los niveles de cortisol sérico, posiblemente por afectar las proteínas transportadoras o por afectar el clearance hepático. La relevancia clínica de estos hallazgos puede ser limitada. No obstante, el reemplazo de la terapia de corticosteroides debe ser optimizada antes del inicio de la terapia con somatropina.

##### Síndrome de Prader-Willi

En la experiencia de post-mercadeo se han reportado casos raros de muerte súbita en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, aunque no ha sido demostrada una relación causal.

##### Leucemia

Casos de leucemia (raros o muy raros) han sido reportados en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina e incluidos en la experiencia post-mercadeo. No obstante, no hay evidencia de un riesgo incrementado de leucemia sin factores de predisposición, tales como radiación al cerebro o a la cabeza.

##### Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes

Deslizamiento de la epífisis capital femoral y la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes han sido reportados en niños tratados con hormona de crecimiento.

Deslizamiento de la epífisis capital femoral ocurre más frecuentemente en casos de desórdenes endocrinos y Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en casos de estatura corta. Pero se desconoce si estas dos patologías, son más frecuentes o no cuando hay tratamiento con somatropina. El diagnóstico debe ser considerado en un niño con falta de confort o dolor en cadera o rodilla.

##### Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas pueden ser consideradas como efectos de clase de somatropina, tales como posible hiperglicemia causada por sensibilidad disminuida a la insulina, decrecimiento de los niveles de tiroxina libre e hipertensión craneal benigna.

##### Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos promotores de crecimiento de la somatropina. Los pacientes con deficiencia de corticotropina (ACTH) deben ajustar cuidadosamente su terapia de reemplazo de glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre el crecimiento.

La hormona del crecimiento disminuye la conversión de cortisona a cortisol y puede desenmascarar hipoadrenalismo central no detectado previamente o volver inefectiva la dosis baja de reemplazo de glucocorticoides.

En mujeres tratadas con reemplazo estrogénico oral, puede requerirse una dosis más alta de hormona del crecimiento para alcanzar la meta del tratamiento.

Los datos de un estudio de interacción realizado con pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento sugieren que la administración de somatropina puede aumentar la depuración de compuestos que se sabe son metabolizados por las isoenzimas de citocromo P450. La depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P 450 3A4 (por



ejemplo, esteroides sexuales, corticoesteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar especialmente, conllevando a menores niveles plasmáticos de estos compuestos. El significado clínico de este hecho no es conocido.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Es posible que las mujeres requieran dosis más altas que los hombres, si bien con el tiempo los hombres muestran una sensibilidad creciente a IGF-I. Esto significa que existe un riesgo que las mujeres, en especial las que reciben terapia estrogénica oral, estén infratratadas, mientras que los hombres estén sobretratados.

Sólo debe recibir este medicamento de un médico que tenga experiencia con la hormona de crecimiento y que haya confirmado su diagnóstico.

Dosificación recomendada

La dosis depende de su tamaño, de la afección para la que recibe tratamiento y de lo bien que funcione la hormona de crecimiento en usted. Todas las personas son diferentes. El médico le aconsejará acerca de su dosis individualizada de Omnitrope® 15 mg/1.5 ml en miligramos (mg) a partir de su peso corporal en kilogramos (kg) o por su superficie corporal, calculada a partir de su estatura y peso en metros cuadrados (m<sup>2</sup>), así como su pauta de tratamiento. No cambie la dosificación y la pauta de tratamiento sin consultarle al médico.

Niños con deficiencia de la hormona de crecimiento:

0,025 a 0,035 mg/kg de peso corporal al día o 0,7 a 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día. Pueden utilizarse dosis más altas. Cuando la deficiencia de hormona de crecimiento continúa durante la adolescencia, Omnitrope® 15 mg/1.5 ml debe continuarse hasta finalizar el desarrollo físico.

Niñas con síndrome de Turner:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día.

Niños con insuficiencia renal crónica:

0,045 a 0,050 mg/kg de peso corporal al día o 1,4 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día). Pueden ser necesarias dosis más altas si la velocidad de crecimiento es demasiado baja. Puede ser necesario un ajuste de la dosis después de seis meses de tratamiento.

Niños con síndrome de Prader-Willi:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día. La dosificación diaria no debe ser superior a 2,7 mg. El tratamiento no debe utilizarse en los niños que casi han dejado de crecer después de la pubertad.

Niños nacidos más pequeños o más ligeros que lo esperado y con un trastorno del crecimiento:

0,035 mg/kg de peso corporal al día o 1,0 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal al día. Es importante continuar el tratamiento hasta que se alcance la estatura final. El tratamiento debe suspenderse después del primer año si no responde, o si ha alcanzado la estatura final y dejado de crecer.

Adultos con deficiencia de la hormona de crecimiento:

Si la deficiencia de la hormona de crecimiento comienza durante la vida adulta, debe comenzar con 0,15 a 0,3 mg al día. Esta dosificación debe aumentarse gradualmente según



los resultados de los análisis de sangre, así como la respuesta clínica y los efectos secundarios. La dosis de mantenimiento diaria rara vez es superior a 1,0 mg diarios. Las mujeres pueden necesitar dosis más altas que los hombres. La dosificación debe vigilarse cada seis meses. Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Siga las instrucciones que le haya dado el médico.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012712 emitido mediante Acta 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto (CDS V 07 02\_2018 – Febrero 2018) allegado mediante radicado No. 20191177760

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, dado que el interesado no dio satisfactoria respuesta a los requerimientos de calidad emitidos en el Auto No. 2020012712 con base en el concepto del Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, por cuanto el interesado no allegó resultados de análisis estadísticos satisfactorios sobre los estudios de estabilidad del producto terminado, sostiene que el tapón del cartucho no requiere la prueba de autosellado, no allega validación de cadena de frío del producto terminado y los perfiles de impurezas entre el producto innovador y el biosimilar no son comparables.

### 3.6.2. IMMUNORHO 300 mcg

Expediente: 19947719  
Radicado: 20191228096 / 20201218524 / 20201226610  
Fecha: 01/12/2020  
Interesado: Kedrion S.P.A

Composición: Cada vial de 10 mL contiene Inmunoglobulina humana anti-D 300 mcg

Forma farmacéutica: polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Este medicamento se utiliza en:

- Mujeres Rh(D)-negativas en edad fértil, si el feto es Rh(D)-positivo, para:
  - Profilaxis prenatal planificada
  - Profilaxis prenatal por complicaciones del embarazo, incluidas:  
Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o formación de masa en el útero (mola hidatídica), flujo de sangre del feto hacia el torrente sanguíneo de la madre, que generalmente se encuentran separados, o muerte fetal intrauterina, hemorragia transplacentaria como consecuencia de una hemorragia preparto, extracción de líquido amniótico con una jeringa (amniocentesis), biopsia coriónica, procedimientos obstétricos de manipulación, por ejemplo voltear al bebé manualmente para colocarlo en la posición correcta dentro del útero (versión externa), intervenciones invasivas,

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



extracción de sangre del feto desde la vena umbilical (cordocentesis), trauma abdominal contundente o intervención terapéutica fetal dentro del útero.

- Nacimiento de un bebé Rh(D)-positivo (D, D<sup>débil</sup>, D<sup>parcial</sup>)

Mujeres en edad fértil Rh(D)-negativas que recibieron transfusiones incompatibles de sangre Rh(D)-positiva u otros productos que contienen glóbulos rojos, por ejemplo, concentrado de plaquetas.

Contraindicaciones:

Si es alérgico (hipersensible) a inmunoglobulinas humanas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento, especialmente si usted tiene anticuerpos contra IgA.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico o enfermero antes de utilizar IMMUNORHO.

- IMMUNORHO no debe administrarse por vía intravenosa, debido al riesgo de shock.
- En caso de uso postnatal, se prevé la administración del producto a la madre. No debe administrarse al recién nacido.
- Las reacciones de hipersensibilidad reales aparecen en raras ocasiones, pero pueden presentarse reacciones alérgicas a la inmunoglobulina anti-D (ver Sección 4 “Posibles efectos adversos”)
- IMMUNORHO contiene una pequeña cantidad de IgA. Aunque la inmunoglobulina anti-D se ha utilizado exitosamente en personas con deficiencia de IgA seleccionadas, si usted tiene bajos niveles de IgA, podría desarrollar anticuerpos contra IgA y presentar reacciones anafilácticas después de la administración de productos medicinales derivados de plasma que contienen IgA. En este caso, su médico ponderará los beneficios del tratamiento con IMMUNORHO frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.
- En raras ocasiones la inmunoglobulina humana anti-D puede inducir caída en la presión arterial junto con reacción anafiláctica (ver Sección 4 “Posibles efectos adversos”), incluso si usted recibió inmunoglobulinas humanas previamente y las toleró bien.
- Consulte inmediatamente a su médico si ocurren reacciones de tipo alérgico o anafiláctico. El médico suspenderá la administración del producto y lo tratará dependiendo de la naturaleza y severidad de las reacciones.
- Si usted recibe dosis muy altas de inmunoglobulina anti-D después de recibir una transfusión incompatible, puede ocurrir una reacción hemolítica. Por este motivo su médico realizará seguimiento estrecho y evaluará la necesidad de realizar exámenes de sangre especiales.
- Si usted sufre de episodios trombóticos:

En caso de presentar síntomas como disnea, dolor e inflamación de una extremidad, debilidad o entumecimiento en un lado del cuerpo (deficiencia neurológica focal), dolor en el pecho, debe contactar a su médico inmediatamente, es posible que presente un evento trombótico en curso.

### Seguridad viral

Cuando los medicamentos se fabrican a partir de sangre o plasma humano, se toman ciertas medidas para prevenir que se transmitan infecciones a los pacientes. Entre estas están:



- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de excluir a quienes se encuentran en riesgo de transmitir infecciones.
- Cada donación de plasma y los lotes de plasma (conjunto de varias donaciones) se someten a pruebas para detectar signos de virus/infecciones.
- En el procesamiento de la sangre o el plasma se incluyen pasos de inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano no se puede excluir la posibilidad de que se transmita alguna infección. Esto también aplica en el caso de virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas contra virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis A no envuelto (VHA).

Las medidas tomadas pueden tener una capacidad limitada frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no se asocian con infecciones por hepatitis A o por parvovirus B19, posiblemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que se incluyen en el producto, son protectores.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de IMMUNORHO se registre el nombre y número de lote del producto para llevar el registro de los lotes utilizados.

Niños

No se requieren medidas o controles específicos.

Otros medicamentos e IMMUNORHO

Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted toma, tomó recientemente o podría tomar otros medicamentos.

Niños

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos en la población pediátrica, no se prevén diferencias entre adultos y niños.

Embarazo, lactancia y fertilidad

IMMUNORHO está destinado para utilizarse durante el embarazo y puede utilizarse durante la lactancia.

Las inmunoglobulinas se secretan en la leche materna.

No se han realizado estudios en animales sobre el efecto de IMMUNORHO en la fertilidad.

La experiencia clínica con inmunoglobulina humana anti-D sugiere que no se prevén efectos dañinos sobre la fertilidad.

Conducción y uso de máquinas

IMMUNORHO no tiene efecto, o tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

IMMUNORHO contiene sodio

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Este medicamento contiene hasta 7.8 mg de sodio (el componente principal de la sal de cocina) por vial o jeringa prellenada de 2 ml. Esta cantidad equivale a 0,38% de la cantidad máxima diaria recomendada de ingesta de sodio para un adulto.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan. A continuación, se listan los efectos adversos que pueden presentarse con productos que contienen inmunoglobulina humana anti-D para administración intramuscular.

Si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos, contacte a su médico o profesional de cuidado de la salud inmediatamente.

- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Shock anafiláctico

Otros efectos adversos:

- Dolor de cabeza;
- Ritmo cardíaco rápido (taquicardia);
- Presión arterial baja (hipotensión);
- Náuseas, vómito;
- Reacción cutánea, enrojecimiento de la piel (eritema), comezón, prurito;
- Dolor en las articulaciones (artralgia);
- Fiebre, malestar general, escalofríos.
- Reacción en el sitio de inyección: inflamación, dolor, enrojecimiento de la piel (eritema), endurecimiento, sensación de calor, prurito, sarpullido, comezón.

Efectos adversos adicionales en niños

No se dispone de datos específicos sobre población pediátrica.

Interacciones:

Vacunación

IMMUNORHO puede afectar la eficacia de vacunas que contienen virus vivos atenuados, como las vacunas contra el sarampión, la rubeola y las paperas. La aplicación de estas vacunas debe posponerse por tres meses después de la administración de IMMUNORHO.

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si usted se vacunó en las últimas 2 a 4 semanas. Las inmunoglobulinas anti-D deben administrarse entre 2 y 4 semanas después de recibir una vacuna que contiene virus vivos; si se requiere administrar la inmunoglobulina anti-D en un lapso de 2 a 4 semanas después de recibir una vacuna que contiene virus vivos, puede afectarse la eficacia de la vacuna; por lo tanto, su médico debe planear revisar la eficacia de la vacuna.

Exámenes de sangre

Informe a su médico que usted recibió tratamiento con IMMUNORHO si usted o su bebé recién nacido necesitan realizarse exámenes de sangre (pruebas serológicas). Después de recibir este medicamento, los resultados de algunos exámenes de sangre pueden arrojar resultados positivos erróneos debido al aumento transitorio de anticuerpos contra antígenos



eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, que se transfieren pasivamente a su sangre. Si usted es una madre que recibió este medicamento antes del parto, los resultados de algunos exámenes de sangre para detectar anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo, prueba de antiglobulina (prueba de Coombs) en la sangre de su bebé recién nacido también pueden verse afectados.

Instrucciones para utilización adecuada

IMMUNORHO no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Vía de administración: IMMUNORHO debe administrarse por vía intramuscular.

Si se requiere administrar un gran volumen (> 2 ml para niños o > 5 ml para adultos) se recomienda dividir la dosis y administrar en diferentes sitios.

Si la administración intramuscular está contraindicada (trastornos de sangrado) se debe utilizar un producto alternativo para administración intravenosa.

Dosificación y grupo etario:

Grupo etario: Niños y adultos

Dosificación:

La dosis de inmunoglobulina anti-D debe determinarse según el nivel de exposición a glóbulos rojos Rh(D)-positivos y teniendo en cuenta que 0,5 ml de glóbulos rojos Rh(D)-positivos empacados o 1 ml de sangre Rh(D)-positiva se neutralizan con aproximadamente 10 microgramos (50 UI) de inmunoglobulina anti-D.

También se debe tener en cuenta la dosis y el programa de dosis de inmunoglobulina humana anti-D para administración intramuscular recomendado en otras guías oficiales o en las guías de los Estados Miembros para la Prevención de Inmunización contra Rh(D) en mujeres Rh(D)-negativas:

- Profilaxis prenatal: según las recomendaciones generales, las dosis que se administran generalmente oscilan entre 50 y 330 microgramos o entre 250 y 1650 UI.
  - Profilaxis prenatal planificada:  
Una dosis única entre las 28 y 30 semanas de gestación o dos dosis, una en la semana 28 y otra en la semana 34.
  - Profilaxis prenatal por complicaciones del embarazo:  
Debe administrarse una dosis única tan pronto como sea posible en un lapso de 72 horas y, en caso de ser necesario, repetirse la administración a intervalos de 6 a 12 semanas durante el embarazo.
- Profilaxis postnatal. Según las recomendaciones generales, las dosis que se administran generalmente oscilan entre 100 y 300 microgramos o 500 – 1500 UI. Si se administra la dosis más baja (100 microgramos o 500 UI), debe realizarse una prueba de la cantidad de hemorragia materno fetal.

Para utilización postnatal, el producto debe administrarse a la madre tan pronto como sea posible en un lapso de 72 horas desde el nacimiento del infante Rh-positivo (D, D<sup>débil</sup>, D<sup>parcial</sup>). Si transcurren más de 72 horas, el producto debe administrarse tan pronto como sea posible sin demora.



La dosis postnatal debe administrarse incluso si se administró profilaxis prenatal e incluso si se observa actividad residual de la profilaxis prenatal en el suero de la madre.

Si se sospecha una gran hemorragia materno-fetal (> 4 ml [0,7%-0,8% de la mujer]), por ejemplo, en caso de anemia fetal/neonatal o muerte fetal intrauterina, debe determinarse su alcance mediante un método adecuado, por ejemplo, prueba de dilución ácida Kleihauer-Betke para detectar HbF fetal (hemoglobina fetal) o citometría de flujo que identifica específicamente células Rh(D)-positivas. Deben administrarse dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D según sea necesario (10 microgramos o 50 UI por 0,5 ml de glóbulos rojos fetales).

#### Transfusiones incompatibles de glóbulos rojos

La dosis recomendada es 20 microgramos (100 UI) de inmunoglobulina anti-D por cada 2 ml de sangre Rh(D)-positiva transfundida o por cada ml de concentrado. Se recomienda consultar a un especialista en medicina transfusional para evaluar la posibilidad de realizar un procedimiento de intercambio de glóbulos rojos para disminuir la carga de glóbulos rojos D-positivos en la circulación y para definir la dosis de inmunoglobulina anti-D requerida para suprimir la inmunización. Deben realizarse pruebas de seguimiento para detectar glóbulos rojos D-positivos cada 48 horas y se debe administrar anti-D adicional hasta que no existan glóbulos rojos D-positivos detectables en la circulación. En cualquier caso, debido al riesgo potencial de hemólisis se sugiere no exceder una dosis máxima de 3000 microgramos (15.000 IU).

Se recomienda la utilización de un producto alternativo para administración intravenosa, puesto que se alcanzarán los niveles adecuados de plasma de forma inmediata. Si no se encuentra disponible un producto para administración intravenosa, se debe administrar el volumen necesario por vía intramuscular en el lapso de varios días.

#### Tromboembolismo

Algunos eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluido infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Aunque no se han observado eventos tromboembólicos en pacientes que reciben IMMUNORHO, estos pacientes deben hidratarse lo suficiente antes de utilizar inmunoglobulinas. Debe ejercerse precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como hipertensión, diabetes mellitus o antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con alteraciones trombofílicas adquiridas o hereditarias, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre), especialmente cuando se prescriben altas dosis de IMMUNORHO.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluidos disnea, dolor e inflamación en una extremidad, deficiencia neurológica focal y dolor en el pecho, y debe indicarse a los pacientes que contacten a su médico inmediatamente si se presentan los síntomas.

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. 2020011489 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, con el fin

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201226610

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada vial contiene inmunoglobulina humana anti-D 300 mcg

**Forma farmacéutica:** polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

**Este medicamento se utiliza en:**

- **Mujeres Rh(D)-negativas en edad fértil, si el feto es Rh(D)-positivo, para:**
  - Profilaxis prenatal planificada
  - Profilaxis prenatal por complicaciones del embarazo, incluidas:  
Aborto o amenaza de aborto, embarazo ectópico o formación de masa en el útero (mola hidatídica), flujo de sangre del feto hacia el torrente sanguíneo de la madre, que generalmente se encuentran separados, o muerte fetal intrauterina, hemorragia transplacentaria como consecuencia de una hemorragia preparto, extracción de líquido amniótico con una jeringa (amniocentesis), biopsia coriónica, procedimientos obstétricos de manipulación, por ejemplo voltear al bebé manualmente para colocarlo en la posición correcta dentro del útero (versión externa), intervenciones invasivas, extracción de sangre del feto desde la vena umbilical (cordocentesis), trauma abdominal contundente o intervención terapéutica fetal dentro del útero.
  - Nacimiento de un bebé Rh(D)-positivo (D, D<sup>débil</sup>, D<sup>parcial</sup>)

Mujeres en edad fértil Rh(D)-negativas que recibieron transfusiones incompatibles de sangre Rh(D)-positiva u otros productos que contienen glóbulos rojos, por ejemplo, concentrado de plaquetas.

**Contraindicaciones:**

Si es alérgico (hipersensible) a inmunoglobulinas humanas o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento, especialmente si usted tiene anticuerpos contra IgA.

**Precauciones y advertencias:**

**Consulte a su médico o enfermero antes de utilizar IMMUNORHO.**

- **IMMUNORHO no debe administrarse por vía intravenosa, debido al riesgo de shock.**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- En caso de uso postnatal, se prevé la administración del producto a la madre. No debe administrarse al recién nacido.
- Las reacciones de hipersensibilidad reales aparecen en raras ocasiones, pero pueden presentarse reacciones alérgicas a la inmunoglobulina anti-D (ver “Posibles efectos adversos”)
- IMMUNORHO contiene una pequeña cantidad de IgA. Aunque la inmunoglobulina anti-D se ha utilizado exitosamente en personas con deficiencia de IgA seleccionadas, si usted tiene bajos niveles de IgA, podría desarrollar anticuerpos contra IgA y presentar reacciones anafilácticas después de la administración de productos medicinales derivados de plasma que contienen IgA. En este caso, su médico ponderará los beneficios del tratamiento con IMMUNORHO frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.
- En raras ocasiones la inmunoglobulina humana anti-D puede inducir caída en la presión arterial junto con reacción anafiláctica (ver “Posibles efectos adversos”), incluso si usted recibió inmunoglobulinas humanas previamente y las toleró bien.
- Consulte inmediatamente a su médico si ocurren reacciones de tipo alérgico o anafiláctico. El médico suspenderá la administración del producto y lo tratará dependiendo de la naturaleza y severidad de las reacciones.
- Si usted recibe dosis muy altas de inmunoglobulina anti-D después de recibir una transfusión incompatible, puede ocurrir una reacción hemolítica. Por este motivo su médico realizará seguimiento estrecho y evaluará la necesidad de realizar exámenes de sangre especiales.
- Si usted sufre de episodios trombóticos:

En caso de presentar síntomas como disnea, dolor e inflamación de una extremidad, debilidad o entumecimiento en un lado del cuerpo (deficiencia neurológica focal), dolor en el pecho, debe contactar a su médico inmediatamente, es posible que presente un evento trombótico en curso.

### Seguridad viral

Cuando los medicamentos se fabrican a partir de sangre o plasma humano, se toman ciertas medidas para prevenir que se transmitan infecciones a los pacientes. Entre estas están:

- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de excluir a quienes se encuentran en riesgo de transmitir infecciones.
- Cada donación de plasma y los lotes de plasma (conjunto de varias donaciones) se someten a pruebas para detectar signos de virus/infecciones.
- En el procesamiento de la sangre o el plasma se incluyen pasos de inactivación o eliminación de virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano no se puede excluir la posibilidad de que se transmita alguna infección. Esto también aplica en el caso de virus desconocidos o emergentes u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas contra virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis A no envuelto (VHA).



Las medidas tomadas pueden tener una capacidad limitada frente a virus no envueltos como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no se asocian con infecciones por hepatitis A o por parvovirus B19, posiblemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que se incluyen en el producto, son protectores.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que reciba una dosis de IMMUNORHO se registre el nombre y número de lote del producto para llevar el registro de los lotes utilizados.

#### Niños

No se requieren medidas o controles específicos.

#### Otros medicamentos e IMMUNORHO

Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted toma, tomó recientemente o podría tomar otros medicamentos.

#### Niños

Aunque no se han realizado estudios de interacción específicos en la población pediátrica, no se prevén diferencias entre adultos y niños.

#### Embarazo, lactancia y fertilidad

IMMUNORHO está destinado para utilizarse durante el embarazo y puede utilizarse durante la lactancia.

Las inmunoglobulinas se secretan en la leche materna.

No se han realizado estudios en animales sobre el efecto de IMMUNORHO en la fertilidad.

La experiencia clínica con inmunoglobulina humana anti-D sugiere que no se prevén efectos dañinos sobre la fertilidad.

#### Conducción y uso de máquinas

IMMUNORHO no tiene efecto, o tiene un efecto insignificante sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

#### IMMUNORHO contiene sodio

Este medicamento contiene hasta 7.8 mg de sodio (el componente principal de la sal de cocina) por vial o jeringa prellenada de 2 ml. Esta cantidad equivale a 0,38% de la cantidad máxima diaria recomendada de ingesta de sodio para un adulto.

#### Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, este medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan. A continuación, se listan los efectos adversos que pueden presentarse con productos que contienen inmunoglobulina humana anti-D para administración intramuscular.

Si usted presenta alguno de los siguientes efectos adversos, contacte a su médico o profesional de cuidado de la salud inmediatamente.

- Reacción alérgica (hipersensibilidad)
- Shock anafiláctico

#### Otros efectos adversos:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Dolor de cabeza;
- Ritmo cardíaco rápido (taquicardia);
- Presión arterial baja (hipotensión);
- Náuseas, vómito;
- Reacción cutánea, enrojecimiento de la piel (eritema), comezón, prurito;
- Dolor en las articulaciones (artralgia);
- Fiebre, malestar general, escalofríos.
- Reacción en el sitio de inyección: inflamación, dolor, enrojecimiento de la piel (eritema), endurecimiento, sensación de calor, prurito, sarpullido, comezón.

#### Efectos adversos adicionales en niños

No se dispone de datos específicos sobre población pediátrica.

#### Interacciones:

#### Vacunación

IMMUNORHO puede afectar la eficacia de vacunas que contienen virus vivos atenuados, como las vacunas contra el sarampión, la rubeola y las paperas. La aplicación de estas vacunas debe posponerse por tres meses después de la administración de IMMUNORHO.

Informe a su médico antes de iniciar el tratamiento si usted se vacunó en las últimas 2 a 4 semanas. Las inmunoglobulinas anti-D deben administrarse entre 2 y 4 semanas después de recibir una vacuna que contiene virus vivos; si se requiere administrar la inmunoglobulina anti-D en un lapso de 2 a 4 semanas después de recibir una vacuna que contiene virus vivos, puede afectarse la eficacia de la vacuna; por lo tanto, su médico debe planear revisar la eficacia de la vacuna.

#### Exámenes de sangre

Informe a su médico que usted recibió tratamiento con IMMUNORHO si usted o su bebé recién nacido necesitan realizarse exámenes de sangre (pruebas serológicas). Después de recibir este medicamento, los resultados de algunos exámenes de sangre pueden arrojar resultados positivos erróneos debido al aumento transitorio de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D, que se transfieren pasivamente a su sangre. Si usted es una madre que recibió este medicamento antes del parto, los resultados de algunos exámenes de sangre para detectar anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo, prueba de antiglobulina (prueba de Coombs) en la sangre de su bebé recién nacido también pueden verse afectados.

#### Instrucciones para utilización adecuada

IMMUNORHO no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Vía de administración: IMMUNORHO debe administrarse por vía intramuscular.

Si se requiere administrar un gran volumen (> 2 ml para niños o > 5 ml para adultos) se recomienda dividir la dosis y administrar en diferentes sitios.

Si la administración intramuscular está contraindicada (trastornos de sangrado) se debe utilizar un producto alternativo para administración intravenosa.

#### Dosificación y grupo etario:

Grupo etario: Niños y adultos

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Dosificación:

La dosis de inmunoglobulina anti-D debe determinarse según el nivel de exposición a glóbulos rojos Rh(D)-positivos y teniendo en cuenta que 0,5 ml de glóbulos rojos Rh(D)-positivos empacados o 1 ml de sangre Rh(D)-positiva se neutralizan con aproximadamente 10 microgramos (50 UI) de inmunoglobulina anti-D.

También se debe tener en cuenta la dosis y el programa de dosis de inmunoglobulina humana anti-D para administración intramuscular recomendado en otras guías oficiales o en las guías de los Estados Miembros para la Prevención de Inmunización contra Rh(D) en mujeres Rh(D)-negativas:

- **Profilaxis prenatal:** según las recomendaciones generales, las dosis que se administran generalmente oscilan entre 50 y 330 microgramos o entre 250 y 1650 UI.
  - **Profilaxis prenatal planificada:**  
Una dosis única entre las 28 y 30 semanas de gestación o dos dosis, una en la semana 28 y otra en la semana 34.
  - **Profilaxis prenatal por complicaciones del embarazo:**  
Debe administrarse una dosis única tan pronto como sea posible en un lapso de 72 horas y, en caso de ser necesario, repetirse la administración a intervalos de 6 a 12 semanas durante el embarazo.
- **Profilaxis postnatal.** Según las recomendaciones generales, las dosis que se administran generalmente oscilan entre 100 y 300 microgramos o 500 – 1500 UI. Si se administra la dosis más baja (100 microgramos o 500 UI), debe realizarse una prueba de la cantidad de hemorragia materno fetal.

Para utilización postnatal, el producto debe administrarse a la madre tan pronto como sea posible en un lapso de 72 horas desde el nacimiento del infante Rh-positivo (D, D<sup>débil</sup>, D<sup>parcial</sup>). Si transcurren más de 72 horas, el producto debe administrarse tan pronto como sea posible sin demora.

La dosis postnatal debe administrarse incluso si se administró profilaxis prenatal e incluso si se observa actividad residual de la profilaxis prenatal en el suero de la madre.

Si se sospecha una gran hemorragia materno-fetal (> 4 ml [0,7%-0,8% de la mujer]), por ejemplo, en caso de anemia fetal/neonatal o muerte fetal intrauterina, debe determinarse su alcance mediante un método adecuado, por ejemplo, prueba de dilución ácida Kleihauer-Betke para detectar HbF fetal (hemoglobina fetal) o citometría de flujo que identifica específicamente células Rh(D)-positivas. Deben administrarse dosis adicionales de inmunoglobulina anti-D según sea necesario (10 microgramos o 50 UI por 0,5 ml de glóbulos rojos fetales).

#### Transfusiones incompatibles de glóbulos rojos

La dosis recomendada es 20 microgramos (100 UI) de inmunoglobulina anti-D por cada 2 ml de sangre Rh(D)-positiva transfundida o por cada ml de concentrado. Se recomienda consultar a un especialista en medicina transfusional para evaluar la posibilidad de realizar un procedimiento de intercambio de glóbulos rojos para disminuir la carga de glóbulos rojos D-positivos en la circulación y para definir la dosis de inmunoglobulina anti-D requerida para suprimir la inmunización. Deben realizarse pruebas de seguimiento para detectar glóbulos rojos D-positivos cada 48



horas y se debe administrar anti-D adicional hasta que no existan glóbulos rojos D-positivos detectables en la circulación. En cualquier caso, debido al riesgo potencial de hemolisis se sugiere no exceder una dosis máxima de 3000 microgramos (15.000 IU).

Se recomienda la utilización de un producto alternativo para administración intravenosa, puesto que se alcanzarán los niveles adecuados de plasma de forma inmediata. Si no se encuentra disponible un producto para administración intravenosa, se debe administrar el volumen necesario por vía intramuscular en el lapso de varios días.

#### **Tromboembolismo**

Algunos eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluido infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar se han asociado con el uso de inmunoglobulinas. Aunque no se han observado eventos tromboembólicos en pacientes que reciben IMMUNORHO, estos pacientes deben hidratarse lo suficiente antes de utilizar inmunoglobulinas. Debe ejercerse precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos tromboticos (como hipertensión, diabetes mellitus o antecedentes de enfermedad vascular o episodios tromboticos, pacientes con alteraciones trombofílicas adquiridas o hereditarias, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes severamente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre), especialmente cuando se prescriben altas dosis de IMMUNORHO.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluidos disnea, dolor e inflamación en una extremidad, deficiencia neurológica focal y dolor en el pecho, y debe indicarse a los pacientes que contacten a su médico inmediatamente si se presentan los síntomas.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10, literal b (gammaglobulinas específicas)**

**Así mismo, recomienda aprobar el Inserto allegado mediante radicado No. 20201226610.**

**Finalmente, la Sala aprueba el plan de gestión de riesgos-PGR versión 9 del producto IMMUNORHO. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

#### **3.6.3 FLEBOGAMMA 10% DIF solución para perfusión 10 g / 100 ml**

Expediente : 20060125  
Radicado : 20191211346 / 20201236731  
Fecha : 10/12/2020  
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:  
Cada 100 mL contienen 10 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.
- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Sorbitol

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

#### Precauciones especiales

##### Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

#### Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### - Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

#### Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

#### Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

#### Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:



Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Muy frecuentes:

- dolor de cabeza

Frecuentes:

- taquicardia (aceleración de actividad cardiaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco frecuentes:

- resfriado (gripe)
- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea
- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardiaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:



Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1 <sup>er</sup> día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.

Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020009559 emitido mediante Acta 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201236731

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial con 100 mL contiene 10 g de Inmunoglobulina humana normal

**Forma farmacéutica:** Solución para perfusión

**Indicaciones:**

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria con déficit en la producción de anticuerpos.

Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)\* o un nivel sérico de <4 g/l.

SIDA congénito.

Hipogammaglobulinemia (<4g/L) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki

**Contraindicaciones:**

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

**Precauciones y advertencias:**

**Sorbitol:**

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

#### **Precauciones especiales:**

##### **Tromboembolismo:**

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. Deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

**Insuficiencia renal aguda:**

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 10% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

**Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión:**

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.



#### **Síndrome de meningitis aséptica:**

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

#### **Anemia hemolítica:**

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

#### **Reacciones adversas:**

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 10% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 10% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Muy frecuentes:**

- dolor de cabeza

**Frecuentes:**

- taquicardia (aceleración de actividad cardíaca)
- hipotensión (descenso de la presión sanguínea)
- náuseas
- dolor de espalda
- mialgia (dolor muscular)
- dolor
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)
- rigidez (sensación de escalofríos)

**Poco frecuentes:**

- resfriado (gripe)
- infección urinaria
- disminución de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos
- anorexia (falta de apetito)
- mareo
- síndrome radicular (dolor en la nuca o espalda y otros síntomas como entumecimiento, sensación de hormigueo y debilidad en brazos y piernas)
- síncope vasovagal (pérdida temporal del conocimiento)
- temblores/escalofríos
- conjuntivitis (inflamación de la conjuntiva de los ojos)
- maculopatía (enfermedad de la mácula, en la retina de los ojos)
- fotofobia (sensibilidad excesiva a la luz)
- dolor de oído
- vértigo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- goteo nasal (exceso de mucosidad)
- dolor de las fosas nasales
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior y distensión abdominal)
- diarrea

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- flatulencia
- vómitos
- acné
- equimosis (hematoma en la piel)
- eritema (rojez de la piel)
- prurito
- erupción de la piel
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- espasmos musculares o rigidez muscular
- dolor de nuca
- dolor de las extremidades
- malestar/dolor torácico
- sensación de frío
- reacción asociada a la inyección y reacción en el lugar de la inyección (incluyendo eritema y dolor en el lugar de la perfusión)
- cansancio
- estado nervioso
- síndrome seudogripal
- malestar
- edema periférico
- descenso de la hemoglobina
- aumento del ritmo cardíaco

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

#### Interacciones:

#### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

#### Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y Grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1 <sup>er</sup> día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

**Flebogamma® 10% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,02 ml/kg/min durante los segundos 30 minutos. De nuevo, si se tolera bien, aumentar la velocidad a 0,04 ml/kg/min durante los terceros 30 minutos. Si el paciente tolera bien la administración se puede ir incrementando adicionalmente 0,02 ml/kg/min a intervalos de 30 minutos, hasta un máximo de 0,08 ml/kg/min.**

**Se ha probado que la frecuencia de las reacciones adversas de IgIV incrementa con la velocidad de perfusión. La velocidad de administración debería ser lenta en las administraciones iniciales. Si no se producen reacciones adversas, la velocidad para perfusiones posteriores puede aumentarse gradualmente hasta alcanzar la velocidad máxima. Para pacientes que han sufrido reacciones adversas, es aconsejable reducir la velocidad de administración en perfusiones sucesivas, limitando la velocidad máxima a 0,04 ml/kg/min o administrar IgIV a una concentración de 5%.**

**Población pediátrica:**

**Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.**

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10**

**En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7.2\_COL\_1 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto allegado mediante radicado No. 20201236731 en cuanto a las indicaciones y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.**



**Adicionalmente, la Sala le aclara al interesado que las indicaciones aquí conceptuadas aplican para todas presentaciones del producto de la referencia (5 y 10%).**

**3.6.4. BENEFIX® 3000 UI POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION INYECTABLE**

Expediente: 20066911  
Radicado: 20191169292 / 20201237524  
Fecha: 11/12/2020  
Interesado: Pfizer S.A.S

**Composición:**

Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa) 3000 UI

**Forma farmacéutica:**

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

**Contraindicaciones:**

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster

**Precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad**

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurre, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

**Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

### Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

### Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

### Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

#### Embarazo.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

#### Lactancia.

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

#### Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

#### Reacciones adversas:

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla de Reacciones Adversas.

Grupo de Organos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección <sup>k</sup>	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX <sup>c</sup>		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad <sup>d</sup>		Reacción anafiláctica <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza <sup>a</sup>	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual <sup>l</sup>	
Trastornos cardíacos			Taquicardia <sup>m</sup>	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión <sup>n</sup> ; rubefacción <sup>f</sup>		Síndrome de la vena cava superior <sup>o</sup> ; trombosis venosa profunda <sup>o</sup> ; trombosis <sup>o</sup> ; tromboflebitis <sup>o</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos <sup>b</sup>		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción <sup>g</sup> ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			infarto renal <sup>n</sup>	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho <sup>h</sup> ; reacción en el sitio de infusión <sup>i</sup> ; dolor en el sitio de infusión <sup>i</sup>	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada <sup>o</sup>
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX <sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis  
<sup>b</sup> incluyendo tos productiva  
<sup>c</sup> formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación  
<sup>d</sup> incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo  
<sup>e</sup> incluyendo disminución de la presión arterial  
<sup>f</sup> incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia  
<sup>g</sup> incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular  
<sup>h</sup> incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho  
<sup>i</sup> incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión  
<sup>j</sup> incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión  
<sup>k</sup> incluyendo celulitis  
<sup>l</sup> incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa  
<sup>m</sup> incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal  
<sup>n</sup> se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix<sup>®</sup> para tratar un episodio hemorrágico.  
<sup>o</sup> RAM identificado en postcomercialización  
<sup>p</sup> síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix<sup>®</sup> por infusión continua a través de un catéter venoso central  
<sup>q</sup> Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX<sup>®</sup>, ver secciones 4.2 y 4.4

**Desarrollo de inhibidores.**

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix<sup>®</sup> (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix<sup>®</sup> sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

**Interacciones:**

No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.



Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,4 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
<b>Menor</b> Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
<b>Moderada</b> Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
<b>Severa</b> Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C  $\leq$ 2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana (ver la sección 5.1)

Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

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. 2020012103 emitido mediante Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.16, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191169292
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191169292

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.16, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa) 3000 UI

**Forma farmacéutica:**

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

**Contraindicaciones:**

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster

**Precauciones y advertencias:**

**Hipersensibilidad:**

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurre, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

#### Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores):

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

#### Trombosis:

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

#### Acontecimientos cardiovasculares:



**En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.**

**Síndrome nefrótico:**

**Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.**

**Embarazo.**

**No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.**

**Lactancia.**

**No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.**

**Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.**

**De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.**

**Reacciones adversas:**

**La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.**



Tabla de Reacciones Adversas.

Grupo de Organos y Sistemas	Muy común $\geq 1/10$	Común $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco Común $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección <sup>k</sup>	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX <sup>e</sup>		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad <sup>d</sup>		Reacción anafiláctica <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza <sup>a</sup>	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual <sup>l</sup>	
Trastornos cardíacos			Taquicardia <sup>m</sup>	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión <sup>n</sup> ; rubefacción <sup>f</sup>		Síndrome de la vena cava superior <sup>o</sup> ; trombosis venosa profunda <sup>o</sup> ; trombosis <sup>o</sup> ; tromboflebitis <sup>o</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos <sup>b</sup>		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción <sup>g</sup> ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			infarto renal <sup>n</sup>	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho <sup>h</sup> ; reacción en el sitio de infusión <sup>i</sup> ; dolor en el sitio de infusión <sup>i</sup>	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada <sup>o</sup>
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX <sup>e,a</sup>

<sup>a</sup> incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis  
<sup>b</sup> incluyendo tos productiva  
<sup>c</sup> formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación  
<sup>d</sup> incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo  
<sup>e</sup> incluyendo disminución de la presión arterial  
<sup>f</sup> incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia  
<sup>g</sup> incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular  
<sup>h</sup> incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho  
<sup>i</sup> incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión  
<sup>j</sup> incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión  
<sup>k</sup> incluyendo celulitis  
<sup>l</sup> incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa  
<sup>m</sup> incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal  
<sup>n</sup> se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix<sup>®</sup> para tratar un episodio hemorrágico.  
<sup>o</sup> RAM identificado en postcomercialización  
<sup>p</sup> síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix<sup>®</sup> por infusión continua a través de un catéter venoso central  
<sup>q</sup> Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX<sup>®</sup>, ver secciones Posología y método de administración y Advertencias especiales y precauciones para el uso.

**Desarrollo de inhibidores.**

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix<sup>®</sup> (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix<sup>®</sup> sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

**Interacciones:**



No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.



En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en  $0,7 \pm 0,3$  (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

$$\text{número de UI de factor IX requeridas} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{incremento deseado de factor IX (\% o UI/dL)} \times 1,4 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

### Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
<b>Menor</b> Hematomas no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
<b>Moderada</b> Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
<b>Severa</b> Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

### Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ≤2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana (ver la sección 5.1)

### Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica



**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20191169292.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 9.1 del producto BENEFIX. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**3.6.5 FLEBOGAMMA 5% DIF SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 0,5 g/ 10 mL**

Expediente: 20071523  
Radicado: 20191233272 / 20201219208 / 20201241256  
Fecha: 15/12/2020  
Interesado: Instituto Grifols S.A.

Composición: cada vial de 10 mL contiene 0,5 g de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución para perfusión

Indicaciones:

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) que carecen de suficientes anticuerpos (tratamiento de reposición). Existen cinco grupos:

- Pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria, deficiencia congénita de anticuerpos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (cáncer en la sangre en el que se producen demasiados glóbulos blancos) en los que los antibióticos profilácticos no han dado resultado.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) e infecciones bacterianas recurrentes en mieloma (tumor formado de células derivadas de la médula ósea) en pacientes que no respondieron a la inmunización de neumococos.
- Hipogammaglobulinemia (enfermedad que implica bajos niveles de anticuerpos en sangre) en pacientes después de un trasplante de células madre (trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas) cuando reciben células madre de otra persona.
- Niños y adolescentes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA), puede utilizarse para evitar la aparición de infecciones oportunistas.

Tratamiento en adultos, niños y adolescentes (2-18 años) con ciertas afecciones autoinmunes (inmunomodulación). Se clasifican en tres grupos:

- Trombocitopenia inmune primaria, cuando el número de plaquetas en su torrente sanguíneo se reduce drásticamente.

Las plaquetas son una parte importante en el proceso de coagulación, y un número reducido de plaquetas puede causar hemorragias y magulladuras. Este producto también se utiliza en pacientes con alto riesgo de hemorragia o antes de una intervención quirúrgica, para aumentar el número de plaquetas.

- Síndrome de Guillain Barré, en el cual el sistema inmunitario ataca a los nervios y les impide funcionar correctamente.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Enfermedad de Kawasaki, una enfermedad infantil en la que se agrandan los vasos sanguíneos (arterias) del cuerpo.

#### Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).

Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.

Intolerancia a la fructosa (ver sección "Precauciones y advertencias"). En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.

#### Precauciones y advertencias:

##### Sorbitol

Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.

No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

#### Precauciones especiales

##### Tromboembolismo

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardiaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito
- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

##### Insuficiencia renal aguda

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente



- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

#### Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

#### Síndrome de meningitis aséptica

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con

IgIV a altas dosis (2 g/kg).

#### Anemia hemolítica

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Frecuentes:

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

Poco frecuentes:

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/μl), aunque sin alcanzar los niveles normales.

Población pediátrica

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020012945 emitido mediante Acta 04 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante escrito No. 20201241256

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

**Cada vial con 10 mL contiene 0,5 g de Inmunoglobulina humana normal**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Forma farmacéutica:**  
**Solución para perfusión**

**Indicaciones:**

**Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria con déficit en la producción de anticuerpos.**

**Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)\* o un nivel sérico de <4 g/l.**

**SIDA congénito.**

**Hipogammaglobulinemia (<4g/L) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.**

**Inmunomodulación: Trombocitopenia inmune primaria, síndrome de Guillain Barré, enfermedad de Kawasaki**

**Contraindicaciones:**

**Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana).**

**Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA.**

**Intolerancia a la fructosa. En bebés y niños pequeños (0-2 años), la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) puede no haber sido diagnosticada y podría ser fatal, por lo que no deben recibir este medicamento.**

**Precauciones y advertencias:**

**Sorbitol:**

**Cada ml de este medicamento contiene 50 mg de sorbitol. Aquellos pacientes que padezcan problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento. En otros pacientes, en caso de que se hubiera administrado sin haber realizado dicha comprobación y se sospeche de la presencia de intolerancia a la fructosa, se deberá detener inmediatamente la perfusión, proceder a reestablecer el nivel normal de glicemia y estabilizar la función orgánica mediante cuidados intensivos.**

**No son de esperar interferencias en la determinación de los niveles de glucosa en sangre.**

**En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IgIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.**

**Debido a se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

**Precauciones especiales:**

**Tromboembolismo:**

Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IgIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio
- Accidente cardiovascular
- Trombosis venosa profunda
- Embolia pulmonar

Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:

- Antecedentes de aterosclerosis
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular
- Edad avanzada
- Disminución en el gasto cardíaco
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas
- Trastornos de hipercoagulación
- Períodos prolongados de inmovilización
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Antecedentes de enfermedad vascular
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos
- Estrógenos

En aquellos pacientes con riesgo de sufrir reacciones adversas tromboembólicas, se deben administrar los productos con IgIV a la mínima velocidad de perfusión y dosis practicable.

**Insuficiencia renal aguda:**

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IgIV.

Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda
- Nefropatía tubular proximal
- Nefrosis osmótica

Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:

- Insuficiencia renal pre-existente
- Diabetes mellitus
- Hipovolemia
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes
- Pacientes mayores de 65 años
- Sepsia
- Paraproteinemia

En caso de insuficiencia renal, debe considerarse suspender el tratamiento con IgIV. Mientras que los casos de disfunción renal y de insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de algunas IgIV comercializadas que emplean diversos excipientes como sacarosa, glucosa y maltosa, se ha observado que existe una acumulación de casos en aquellas que contienen sacarosa como estabilizante. En pacientes de riesgo debe considerarse el uso de productos IgIV que no contengan estos excipientes. Flebogamma® 5% DIF no contiene sacarosa, maltosa ni glucosa.

En los pacientes con riesgo de presentar fallo renal agudo, los productos de IgIV deben ser administrados a la mínima concentración y velocidad de perfusión posible.

**Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión:**

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IgIV.

**Síndrome de meningitis aséptica:**

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IgIV. La suspensión del tratamiento con IgIV dio como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IgIV.



A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm<sup>3</sup>, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dl.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IgIV a altas dosis (2 g/kg).

**Anemia hemolítica:**

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IgIV. Los productos de IgIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento en vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0,5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

**Reacciones adversas:**

Como todos los medicamentos, Flebogamma® 5% DIF puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

En algunos casos aislados, se han descrito las siguientes reacciones adversas con los preparados de inmunoglobulina.

Informe a su médico si sufre alguna de las siguientes reacciones adversas durante o después de la perfusión:

- Descenso brusco de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no han presentado hipersensibilidad a anteriores administraciones.
- Casos de meningitis temporal (meningitis aséptica reversible).
- Casos de reducción temporal en el número de eritrocitos en sangre (anemia hemolítica reversible/hemólisis).
- Casos de reacciones cutáneas transitorias.
- Incremento en los niveles de creatinina sérica y/o fallo renal agudo.
- Reacciones tromboembólicas tales como infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

Se han llevado a cabo dos estudios clínicos con Flebogamma® 5% DIF. En dichos estudios se han observado diferentes efectos adversos. Dichos efectos adversos y su frecuencia se han clasificado a continuación utilizando los siguientes criterios:

- muy frecuentes (afecta a más de 1 paciente de cada 10)



- frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)
- poco frecuentes (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)
- raras (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)
- muy raras (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Frecuentes:**

- dolor de cabeza
- reacción en el lugar de la inyección
- fiebre (aumento de la temperatura corporal)

**Poco frecuentes:**

- test de Coombs positivo
- mareo
- aumento o descenso de la presión sanguínea
- fluctuaciones en la presión sanguínea
- bronquitis
- tos
- silbidos al respirar
- dolor abdominal (incluyendo dolor abdominal superior)
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- urticaria
- prurito (picor)
- erupción de la piel
- dermatitis de contacto
- dolor de espalda
- mialgia
- artralgia (dolor de las articulaciones)
- calambres musculares
- rigidez (sensación de escalofríos)
- debilidad
- dolor
- inflamación en el lugar de la inyección
- reacción en el lugar de la inyección (incluyendo edema, prurito, hinchazón y dolor)
- migración del implante

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, comuníquese a su médico o farmacéutico.

**Interacciones:**

**Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

**Vía de administración: Intravenosa**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Dosificación y grupo etario:**

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

En el tratamiento de reposición es necesario individualizar el régimen de dosificación para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética. Puede emplearse el siguiente régimen de dosificación como guía orientativa.

La posología recomendada se describe en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de perfusión
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia primaria	- dosis inicial: 0,4 - 0,8 g/kg  - dosis posteriores: 0,2 - 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
Tratamiento de reposición en inmunodeficiencia secundaria	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión de al menos 5 - 6 g/l
SIDA congénito	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas
Hipogammaglobulinemia (< 4 g/l) en pacientes después de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas	0,2 - 0,4 g/kg	cada 3 - 4 semanas para obtener un nivel de IgG pre-infusión por encima de 5 g/l
Inmunomodulación:		
Trombocitopenia inmune primaria	0,8 - 1 g/kg o 0,4 g/kg/d	el 1º día, pudiéndose repetir una vez dentro de los 3 días siguientes de 2 - 5 días
Síndrome de Guillain Barré	0,4 g/kg/d	durante 5 días
Enfermedad de Kawasaki	1,6 - 2 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2 - 5 días, junto con ácido acetilsalicílico en una dosis, junto con ácido acetilsalicílico

**Flebogamma® 5% DIF debe administrarse por vía intravenosa a una velocidad inicial de 0,01 - 0,02 ml/kg/min durante los primeros treinta minutos. Si se tolera bien, la velocidad de administración puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 0,1 ml/kg/min.**

En el ensayo clínico realizado con pacientes con PTI crónica se obtuvo un incremento significativo en los niveles medios de plaquetas (64.000/ $\mu$ l), aunque sin alcanzar los niveles normales.

**Población pediátrica:**

Puesto que la posología para cada indicación va acorde al peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las condiciones arriba indicadas, la posología en los niños no difiere de la indicada para los adultos.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10**

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7.2\_COL\_1 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por la Sala. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.



**La información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la Información para prescribir, artes de empaque y demás documentos que formen parte del producto.**

**3.6.6. : ENGERIX®-B 20 SUSPENSIÓN INYECTABLE**

Expediente : 34354  
Radicado : 20191225293 / 20201242597  
Fecha : 16/12/2020  
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

**Composición:**

Cada mL contiene 20 mcg de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B purificado (HBSAG) equivalente a 20 UG derivada de plasma

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

**Indicaciones:**

Engerix-B está indicada para la inmunización activa contra la infección del virus de la hepatitis B (VHB) causada por todos los subtipos conocidos, en sujetos de todas las edades que se consideren en riesgo de estar expuestos al VHB. Puede esperarse que la hepatitis D también se prevenga por medio de la inmunización con Engerix-B, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección de hepatitis B.

**Contraindicaciones:**

Engerix-B no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de Engerix-B.

La infección por el VIH no está considerada como una contraindicación para la vacunación contra hepatitis B.

**Precauciones y advertencias:**

Al igual que con otras vacunas, la administración de Engerix-B debe posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad aguda febril severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que exista la infección no diagnosticada al momento de la inmunización. La vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B en dichos casos.

La vacuna no evitará infecciones provocadas por otros patógenos que se sabe que infectan el hígado, tales como el virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.

La respuesta inmune a las vacunas de hepatitis B está relacionada con diversos factores, incluyendo edad mayor, sexo masculino, obesidad, tabaquismo y vía de administración. Pueden considerarse dosis adicionales en sujetos que pueden responder menos a la administración (por ejemplo: más de 40 años de edad, etc) de las vacunas de la hepatitis B.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en hemodiálisis, pacientes infectados con VIH y personas con un sistema inmunológico alterado, pueden no obtenerse títulos adecuados de anticuerpos anti-HBs después del curso de inmunización primaria y por lo tanto, dichos pacientes pueden requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y supervisión apropiada siempre debe estar disponible en el caso infrecuente de producirse reacciones anafilácticas después de la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Engerix-B no debe aplicarse en la región glútea o por vía intradérmica, ya que esto puede dar como resultado una respuesta inmune más baja.

Engerix-B no deberá bajo ninguna circunstancia administrarse por vía intravascular.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todas las personas vacunadas.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de  $\leq 28$  semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Reacciones adversas:

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 300 pacientes

Las frecuencias se comunican como:

- Muy frecuentes:  $(\geq 1/10)$
- Frecuentes:  $(\geq 1/100, < 1/10)$
- Poco frecuentes:  $(\geq 1/1.000, < 1/100)$
- Raras:  $(\geq 1/10.000, < 1/1.000)$
- Muy raras:  $(< 1/10.000)$  incluyendo notificaciones aisladas

Tipo de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía
Trastornos de la nutrición y el metabolismo	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (muy frecuente con la formulación de 10), somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Parestesia



Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rara	Exantema, prurito, urticaria
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia
	Rara	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, malestar, reacción en el sitio de inyección (como induración), fiebre ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ )
	Poco frecuente	Síntomas pseudo-gripales
Datos de post-marketing		
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Trombocitopenia	
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, convulsiones, hipoestesia, encefalitis, encefalopatía, neuropatía, neuritis	
Trastornos vasculares	Hipotensión, vasculitis	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	

En un ensayo comparativo en sujetos de 11 años a 15 años de edad inclusive, la incidencia de síntomas locales y generales solicitados comunicados después de un esquema de dos dosis de Engerix-B 20  $\mu\text{g}$  fue globalmente similar a la incidencia comunicada después del esquema convencional de tres dosis de Engerix-B 10  $\mu\text{g}$ .

#### Interacciones:

La administración simultánea de Engerix-B y una dosis estándar de IgHB no da como resultado títulos bajos de anticuerpos anti-HBs, siempre y cuando se administren en sitios diferentes.

Engerix-B puede administrarse concomitantemente con DTP, DT y/o vacunas contra la poliomielitis, si esto se ajusta adecuadamente con el esquema de inmunización recomendado por las Autoridades de Salud del país.

Engerix-B también puede administrarse conjuntamente con las vacunas contra sarampión-parotiditis-rubéola, Haemophilus influenzae tipo b, hepatitis A y BCG.

Engerix-B puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra el Papilomavirus Humano (HPV) (Cervarix).

La administración de Engerix-B al mismo tiempo que Cervarix no ha mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de HPV. Las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos anti HBs fueron más bajas en la coadministración, pero se desconoce la importancia clínica de esta



observación debido a que los índices de seroprotección no se vieron afectados. La proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml fue de 97.9% para la vacunación concomitante y de 100% para Engerix-B solo.

Las distintas vacunas inyectables siempre deberán aplicarse en diferentes sitios.

#### Intercambiabilidad de vacunas de la hepatitis B

Engerix-B puede utilizarse para completar un esquema de inmunización primaria iniciado ya sea con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética, o como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan recibido previamente un curso de inmunización primaria con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Vacuna de la dosis de 20  $\mu$ g. La dosis de 20  $\mu$ g (en 1.0 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 20 años o mayores.

Vacuna de la dosis de 10  $\mu$ g. La dosis de 10  $\mu$ g (en 0.5 ml de suspensión) es para el uso en recién nacidos, lactantes y niños hasta 19 años de edad inclusive.

Sin embargo, la vacuna de 20  $\mu$ g también se puede utilizar en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, en forma de un programa de 2 dosis en casos de bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando pueda garantizarse el cumplimiento con el ciclo completo de vacunación.

Programa de vacunación primario

– Todos los sujetos:

Un programa de 0, 1 y 6 meses proporciona una protección óptima en el mes 7 y produce títulos de anticuerpos altos. Un programa acelerado, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, protegerá de forma más rápida, y se espera que invite a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con este programa, deberá administrarse una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar la protección a largo plazo, ya que los títulos después de la tercera dosis son menores que los obtenidos después del programa de 0, 1 y 6 meses. En lactantes, este programa permitirá la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.

– Sujetos de 20 años de edad y mayores:

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiera una inducción de la protección incluso más rápida, por ej., personas que viajan a áreas muy endémicas y quienes comienzan un ciclo de vacunación contra la hepatitis B el mes anterior a marcharse, se podrá seguir un programa de tres inyecciones intramusculares que se administrarán los días 0, 7 y 21. Cuando se aplica este programa, se recomienda una cuarta dosis 12 meses después de la primera dosis.

– Sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive:



Se podrá administrar la vacuna de 20 µg a sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, conforme a un programa de 0 y 6 meses. Sin embargo, en este caso, es posible que no se obtenga una protección contra la hepatitis B hasta después de la segunda dosis. Por lo tanto, sólo se debe seguir este programa cuando haya un bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando se pueda garantizar que se va a completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Si no se pueden garantizar las dos condiciones (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de 3 dosis o el acelerado de la vacuna de 10 µg.

- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de 16 años y mayores:

El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis, es cuatro dosis dobles [4 x (2 x 20 µg)] el día elegido, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses de la fecha de la primera dosis. Deberá ajustarse el programa de inmunización para garantizar que el título de anticuerpos contra la hepatitis B permanezca igual o mayor que el nivel de protección aceptado de 10 UI/l.

- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos:

Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o de 0, 1 y 6 meses de Engerix-B 10 µg. En base a la experiencia en adultos, la vacunación con una dosis mayor de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Hay que considerar la realización de pruebas serológicas después de la vacunación. Podrán ser necesarias dosis adicionales de vacuna para garantizar un nivel de protección contra la hepatitis B  $\geq 10$  UI/l.

- Sospecha de exposición o exposición conocida al VHB:

En circunstancias en las que la exposición al VHB se haya producido recientemente (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix-B simultáneamente con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB), que se debe administrar, no obstante, en un lugar diferente. Se aconseja el programa de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses.

- Recién nacidos cuyas madres sean portadoras del VHB:

La inmunización con Engerix-B (10 µg) de estos recién nacidos deberá iniciarse al nacer, y deberá seguirse uno de los dos programas de inmunización. Podrá utilizarse el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o el de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, el primer programa proporciona una respuesta inmune más rápida. Cuando estén disponibles, deberán administrarse IgHB de forma simultánea con Engerix-B en un lugar de inyección distinto, ya que así se podrá aumentar la eficacia protectora.

Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.

Dosis de refuerzo



No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan en la actualidad una dosis de refuerzo que debe respetarse.

Para pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos, se recomiendan dosis de refuerzo para asegurar un nivel de anticuerpos  $\geq 10$  UI/l.

Existen datos disponibles sobre la dosis de refuerzo, que indican que ésta se tolera de la misma forma que el ciclo de vacunación primario.

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. 2020012105 emitido mediante Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inseto Versión GDS 14-IP110 (4 noviembre 2014)
- Información para Prescribir Versión GDS 14-IP110 (4 noviembre 2014)

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada dosis de 1 mL contiene 20 mcg de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg).

**Forma farmacéutica:** Suspensión inyectable

**Indicaciones:**

Engerix-B está indicada para la inmunización activa contra la infección del virus de la hepatitis B (VHB) causada por todos los subtipos conocidos, en sujetos de todas las edades que se consideren en riesgo de estar expuestos al VHB. Puede esperarse que la hepatitis D también se prevenga por medio de la inmunización con Engerix-B, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no ocurre en ausencia de infección de hepatitis B.

**Contraindicaciones:**

Engerix-B no debe administrarse a sujetos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o a sujetos que hayan mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de Engerix-B.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La infección por el VIH no está considerada como una contraindicación para la vacunación contra hepatitis B.

**Precauciones y advertencias:**

Al igual que con otras vacunas, la administración de Engerix-B debe posponerse en sujetos que padezcan de enfermedad aguda febril severa. Sin embargo, la presencia de una infección menor no es una contraindicación para la inmunización.

Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que exista la infección no diagnosticada al momento de la inmunización. La vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B en dichos casos.

La vacuna no evitará infecciones provocadas por otros patógenos que se sabe que infectan el hígado, tales como el virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.

La respuesta inmune a las vacunas de hepatitis B está relacionada con diversos factores, incluyendo edad mayor, sexo masculino, obesidad, tabaquismo y vía de administración. Pueden considerarse dosis adicionales en sujetos que pueden responder menos a la administración (por ejemplo: más de 40 años de edad, etc) de las vacunas de la hepatitis B.

En pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes en hemodiálisis, pacientes infectados con VIH y personas con un sistema inmunológico alterado, pueden no obtenerse títulos adecuados de anticuerpos anti-HBs después del curso de inmunización primaria y por lo tanto, dichos pacientes pueden requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y supervisión apropiada siempre debe estar disponible en el caso infrecuente de producirse reacciones anafilácticas después de la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Engerix-B no debe aplicarse en la región glútea o por vía intradérmica, ya que esto puede dar como resultado una respuesta inmune más baja.

Engerix-B no deberá bajo ninguna circunstancia administrarse por vía intravascular.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todas las personas vacunadas.

Cuando se administre la serie de vacunación primaria en niños prematuros de  $\leq 28$  semanas de gestación y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

**Reacciones adversas:**



El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 300 pacientes

Las frecuencias se comunican como:

Muy frecuentes: ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes: ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Poco frecuentes: ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Raras: ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Muy raras: ( $< 1/10.000$ ) incluyendo notificaciones aisladas

Tipo de Sistema de Órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas
<b>Ensayos clínicos</b>		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Rara	Linfadenopatía
Trastornos de la nutrición y el metabolismo	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefalea (muy frecuente con la formulación de 10), somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Parestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Rara	Exantema, prurito, urticaria
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia
	Rara	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Inflamación en el sitio de inyección, malestar, reacción en el sitio de inyección (como induración), fiebre ( $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ )
	Poco frecuente	Síntomas pseudo-gripales
<b>Datos de post-marketing</b>		
Infecciones e infestaciones	Meningitis	
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Trombocitopenia	
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Parálisis, convulsiones, hipoestesia, encefalitis, encefalopatía, neuropatía, neuritis	
Trastornos vasculares	Hipotensión, vasculitis	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, liquen plano, eritema multiforme	
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Artritis, debilidad muscular	

En un ensayo comparativo en sujetos de 11 años a 15 años de edad inclusive, la incidencia de síntomas locales y generales solicitados comunicados después de un



esquema de dos dosis de Engerix-B 20 µg fue globalmente similar a la incidencia comunicada después del esquema convencional de tres dosis de Engerix-B 10 µg.

#### Interacciones:

La administración simultánea de Engerix-B y una dosis estándar de IgHB no da como resultado títulos bajos de anticuerpos anti-HBs, siempre y cuando se administren en sitios diferentes.

Engerix-B puede administrarse concomitantemente con DTP, DT y/o vacunas contra la poliomielitis, si esto se ajusta adecuadamente con el esquema de inmunización recomendado por las Autoridades de Salud del país.

Engerix-B también puede administrarse conjuntamente con las vacunas contra sarampión-parotiditis-rubéola, Haemophilus influenzae tipo b, hepatitis A y BCG.

Engerix-B puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra el Papilomavirus Humano (HPV) (Cervarix).

La administración de Engerix-B al mismo tiempo que Cervarix no ha mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de HPV. Las medias geométricas de las concentraciones de anticuerpos anti HBs fueron más bajas en la coadministración, pero se desconoce la importancia clínica de esta observación debido a que los índices de seroprotección no se vieron afectados. La proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml fue de 97.9% para la vacunación concomitante y de 100% para Engerix-B solo.

Las distintas vacunas inyectables siempre deberán aplicarse en diferentes sitios.

#### Intercambiabilidad de vacunas de la hepatitis B:

Engerix-B puede utilizarse para completar un esquema de inmunización primaria iniciado ya sea con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética, o como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan recibido previamente un curso de inmunización primaria con vacunas contra hepatitis B derivadas de plasma o con otras producidas mediante ingeniería genética.

Vía de administración: Intramuscular

#### Dosificación y Grupo etario:

Vacuna de la dosis de 20 µg. La dosis de 20 µg (en 1.0 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 20 años o mayores.

Vacuna de la dosis de 10 µg. La dosis de 10 µg (en 0.5 ml de suspensión) es para el uso en recién nacidos, lactantes y niños hasta 19 años de edad inclusive.

Sin embargo, la vacuna de 20 µg también se puede utilizar en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, en forma de un programa de 2 dosis en casos de bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando pueda garantizarse el cumplimiento con el ciclo completo de vacunación.



### Programa de vacunación primario:

– Todos los sujetos:

Un programa de 0, 1 y 6 meses proporciona una protección óptima en el mes 7 y produce títulos de anticuerpos altos. Un programa acelerado, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, protegerá de forma más rápida, y se espera que invite a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con este programa, deberá administrarse una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar la protección a largo plazo, ya que los títulos después de la tercera dosis son menores que los obtenidos después del programa de 0, 1 y 6 meses. En lactantes, este programa permitirá la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.

– Sujetos de 20 años de edad y mayores:

En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiera una inducción de la protección incluso más rápida, por ej., personas que viajan a áreas muy endémicas y quienes comienzan un ciclo de vacunación contra la hepatitis B el mes anterior a marcharse, se podrá seguir un programa de tres inyecciones intramusculares que se administrarán los días 0, 7 y 21. Cuando se aplica este programa, se recomienda una cuarta dosis 12 meses después de la primera dosis.

– Sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive:

Se podrá administrar la vacuna de 20 µg a sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, conforme a un programa de 0 y 6 meses. Sin embargo, en este caso, es posible que no se obtenga una protección contra la hepatitis B hasta después de la segunda dosis. Por lo tanto, sólo se debe seguir este programa cuando haya un bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando se pueda garantizar que se va a completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Si no se pueden garantizar las dos condiciones (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de 3 dosis o el acelerado de la vacuna de 10 µg.

– Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de 16 años y mayores:

El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis, es cuatro dosis dobles [4 x (2 x 20 µg)] el día elegido, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses de la fecha de la primera dosis. Deberá ajustarse el programa de inmunización para garantizar que el título de anticuerpos contra la hepatitis B permanezca igual o mayor que el nivel de protección aceptado de 10 UI/l.

– Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos:

Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o de 0, 1 y 6 meses de Engerix-B 10 µg. En base a la experiencia en adultos, la vacunación con una dosis mayor de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Hay que considerar la realización de pruebas



serológicas después de la vacunación. Podrán ser necesarias dosis adicionales de vacuna para garantizar un nivel de protección contra la hepatitis B  $\geq 10$  UI/l.

- Sospecha de exposición o exposición conocida al VHB:

En circunstancias en las que la exposición al VHB se haya producido recientemente (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix-B simultáneamente con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB), que se debe administrar, no obstante, en un lugar diferente. Se aconseja el programa de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses.

- Recién nacidos cuyas madres sean portadoras del VHB:

La inmunización con Engerix-B (10  $\mu$ g) de estos recién nacidos deberá iniciarse al nacer, y deberá seguirse uno de los dos programas de inmunización. Podrá utilizarse el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o el de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, el primer programa proporciona una respuesta inmune más rápida. Cuando estén disponibles, deberán administrarse IgHB de forma simultánea con Engerix-B en un lugar de inyección distinto, ya que así se podrá aumentar la eficacia protectora.

Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.

Dosis de refuerzo:

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan en la actualidad una dosis de refuerzo que debe respetarse.

Para pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos, se recomiendan dosis de refuerzo para asegurar un nivel de anticuerpos  $\geq 10$  UI/l.

Existen datos disponibles sobre la dosis de refuerzo, que indican que ésta se tolera de la misma forma que el ciclo de vacunación primario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión GDS 14-IP110 (4 noviembre 2014) e información para Prescribir Versión GDS 14-IP110 (4 noviembre 2014).

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1 del producto ENGERIX B. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.6.7 LIOTON® 1000 UI/g GEL

Expediente : 206903  
Radicado : 20191256007 / 20201220859  
Fecha : 25/11/2020  
Interesado : A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riuniti S.R.L.

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición: Cada 100 g de gel contiene 100.000 UI de Heparina Sódica

Forma farmacéutica: Gel tópico

Indicaciones (del documento)

Manejo sintomático de la tromboflebitis superficial no complicada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad hacia el principio activo o a uno de los ingredientes de la fórmula. No utilizarse en personas con tendencia a hemorragias, trombocitopenia. Lioton 1000 UI/g Gel no se utilizará en caso de hemorragias, heridas abiertas e infectadas. No poner en contacto con mucosas.

Precauciones y advertencias:

Precauciones generales:

La decisión de utilizar Lioton 1000 UI/g Gel cuando existe un sangrado debe ser evaluada cuidadosamente. La administración de heparina puede alargar el tiempo de protrombina en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales.

El uso por tiempo prolongado de productos para uso tópico, puede dar origen a fenómenos de sensibilidad; en tal caso hay que interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.

Lioton 1000 UI/g Gel no influye sobre el sistema nervioso central y no tiene efecto sobre la aptitud al conducir un vehículo y/o utilizar máquinas de precisión.

Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

Estudios controlados realizados en animales experimentales o mujeres embarazadas no están disponibles. Dado que la heparina no cruza la barrera placentaria no pasa a la leche materna, no es previsible esperar un efecto teratogénico directo sobre el feto humano y no existe ningún Índice de riesgo durante el periodo de lactancia. Hasta ahora, no se disponen de estudios relativos a los posibles efectos de Lioton 1000 UI/g Gel sobre los lactantes.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas presentadas con mayor frecuencia con Lioton 1000 UI/g Gel son: dermatitis por contacto, irritación local, fenómenos alérgicos locales y prurito. Con menor frecuencia se ha descrito la aparición de eritema, dermatosis, sequedad cutánea, ardor, sensación de frío y urticaria. Muy raramente se ha descrito la posibilidad de necrosis cutánea en la zona de aplicación. El uso por tiempo prolongado de productos para uso tópico, puede ocasionar fenómenos de sensibilidad.

Interacciones:

Aunque con Lioton 1000 UI/g Gel no es previsible el riesgo de interacción dada la vía de administración del preparado y la baja absorción del principio activo, en la bibliografía se encuentran descritas las siguientes interacciones farmacológicas con la heparina administrada por vía oral o parenteral:

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Afectación de la función plaquetaria con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, dextrano, dipiridamol, estos pueden aumentar el riesgo de hemorragias y se deben administrar con precaución en pacientes que reciben heparina. A su vez, en el efecto anticoagulante de la heparina pueden interferir otros compuestos como nitroglicerina, glucósidos cardiacos, nicotina, quinina y tetraciclinas.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Aplicar 3 a 10 cm de gel sobre el área afectada de 1 a 3 veces al día y frotar ligeramente.

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. 2020010780 emitido Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB (segunda parte) numeral 3.6.15., con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión Noviembre / 2020 allegado mediante radicado No. 20201220859
- Información para Prescribir Versión 11 / 2020 allegado mediante radicado No. 20201220859

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB (segunda parte) numeral 3.6.15, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:** Cada 100 g de gel contiene 100.000 UI de Heparina Sódica

**Forma farmacéutica:** Gel tópico

**Indicaciones:**

**Manejo sintomático de la tromboflebitis superficial no complicada.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad hacia el principio activo o a uno de los ingredientes de la fórmula. No utilizarse en personas con tendencia a hemorragias, trombocitopenia. Lioton 1000 UI/g Gel no se utilizará en caso de hemorragias, heridas abiertas e infectadas. No poner en contacto con mucosas.**

**Precauciones y advertencias:**

**Precauciones generales:**



La decisión de utilizar Lioton 1000 UI/g Gel cuando existe un sangrado debe ser evaluada cuidadosamente. La administración de heparina puede alargar el tiempo de protrombina en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales.

El uso por tiempo prolongado de productos para uso tópico, puede dar origen a fenómenos de sensibilidad; en tal caso hay que interrumpir el tratamiento e instaurar una terapia adecuada.

Lioton 1000 UI/g Gel no influye sobre el sistema nervioso central y no tiene efecto sobre la aptitud al conducir un vehículo y/o utilizar máquinas de precisión.

**Precauciones y relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:**

Estudios controlados realizados en animales experimentales o mujeres embarazadas no están disponibles. Dado que la heparina no cruza la barrera placentaria no pasa a la leche materna, no es previsible esperar un efecto teratogénico directo sobre el feto humano y no existe ningún Índice de riesgo durante el periodo de lactancia. Hasta ahora, no se disponen de estudios relativos a los posibles efectos de Lioton 1000 UI/g Gel sobre los lactantes.

**Reacciones adversas:**

Las reacciones adversas presentadas con mayor frecuencia con Lioton 1000 UI/g Gel son: dermatitis por contacto, irritación local, fenómenos alérgicos locales y prurito. Con menor frecuencia se ha descrito la aparición de eritema, dermatosis, sequedad cutánea, ardor, sensación de fría y urticaria. Muy raramente se ha descrito la posibilidad de necrosis cutánea en la zona de aplicación. El uso por tiempo prolongado de productos para uso tópico, puede ocasionar fenómenos de sensibilidad.

**Interacciones:**

Aunque con Lioton 1000 UI/g Gel no es previsible el riesgo de interacción dada la vía de administración del preparado y la baja absorción del principio activo, en la bibliografía se encuentran descritas las siguientes interacciones farmacológicas con la heparina administrada por vía oral o parenteral:

Afectación de la función plaquetaria con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, dextrano, dipiridamol, estos pueden aumentar el riesgo de hemorragias y se deben administrar con precaución en pacientes que reciben heparina. A su vez, en el efecto anticoagulante de la heparina pueden interferir otros compuestos como nitroglicerina, glucósidos cardiacos, nicotina, quinina y tetraciclinas.

**Vía de administración: Tópica**

**Dosificación y Grupo etario:**

Aplicar 3 a 10 cm de gel sobre el área afectada de 1 a 3 veces al día y frotar ligeramente.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10**



Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto versión noviembre / 2020 y la información para prescribir versión 11 / 2020 allegados mediante radicado No. 20201220859.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto Lioton 1000 UI/g Gel. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.6.8. BERIGLOBINA P X 2 ML INYECTABLE

Expediente : 49643  
Radicado : 20201224740  
Fecha : 30/11/2020  
Interesado : CSL Behring Colombia S.A.S

Composición:

Cada vial por 2 mL contiene 320 mg. de Inmunoglobulina humana normal

Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones:

Indicaciones para la administración subcutánea (IgSC)

La terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con la producción de anticuerpos alterada.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los que los antibióticos profilácticos no han funcionado o están contraindicados.
- Infecciones bacterianas recurrentes e hipogammaglobulinemia en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes pre y post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Indicaciones para la administración intramuscular (IgIM)

Profilaxis de la Hepatitis A

En adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

- Profilaxis de pre-exposición, preferiblemente en combinación con vacunación, en individuos no vacunados que se desplacen en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A.
- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición al virus de la Hepatitis A (HAV).

También se deben tener en cuenta otras guías oficiales sobre el uso adecuado en la profilaxis de la hepatitis A. Para la profilaxis de la hepatitis A a largo plazo, se recomienda la vacunación.

Tratamiento de mucositis radiogénica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. BERIGLOBINA P no debe ser administrado intravascularmente. Tampoco se debe administrar intramuscularmente en casos de trombocitopenia grave y otros trastornos de la homeostasis.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Precauciones y advertencias:

Si BERIGLOBINA P se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar un shock.

La velocidad de perfusión recomendada, debe seguirse rigurosamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden aparecer muy frecuentemente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o raramente, cuando se cambia de inmunoglobulina humana normal o cuando ha pasado un intervalo largo de tiempo desde la infusión previa.

Las complicaciones potenciales asociadas con la administración subcutánea a menudo se pueden evitar por:

- Inyectar inicialmente el producto lentamente (10 ml/h).

Garantizar que los pacientes son monitorizados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión. En particular, pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal, pacientes que pasaron de un producto alternativo o cuando no se administra a intervalos regulares, deben ser monitorizados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, a fin de detectar potenciales signos adversos.

El resto de pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacciones adversas, debe reducirse la tasa de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

#### Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden ocurrir particularmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos de IgG subcutáneas sigue siendo la única opción, deben ser tratados con BERIGLOBINA P sólo bajo estricta supervisión médica.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

#### Tromboembolismo

El uso de inmunoglobulinas se ha asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los pacientes deben ser hidratados suficientemente antes de usar inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos vasculares,



pacientes con trombofilia adquirida o heredada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes hipovolémicos graves, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluyendo falta de aliento, dolor e hinchazón de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor en el pecho y así como de que contacten con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas.

#### Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado el síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea; los síntomas comienzan generalmente dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento. La suspensión del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de SMA dentro de varios días, sin secuelas.

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas que pueden abarcar dolor de cabeza severo, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

#### Información importante sobre algunos de los componentes de BERIGLOBINA P.

Este medicamento contiene hasta 110 mg (4,78 mmol) de sodio por dosis (75 kg de peso corporal) si se administra la dosis diaria máxima (11,25 g = 70,3 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

#### Interferencia en pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo la prueba directa de antiglobulina (prueba DAT, test de Coombs directo).

#### Agentes Transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, análisis individuales de las donaciones y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), así como frente a los virus no encapsulados virus hepatitis A (VHA) y los virus parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido en anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.



Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre BERIGLOBINA P, se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un seguimiento entre el paciente y el lote del producto.

**Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como los niños.

**Reacciones adversas:**

**Resumen del perfil de seguridad**

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una disminución repentina de la presión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a una administración previa.

Pueden ocurrir con frecuencia reacciones locales en el lugar de la inyección: inflamación, dolor, eritema, induración, calor, prurito, moretones y sarpullidos.

**Tabla de reacciones adversas**

La tabla presentada a continuación sigue la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de Término Preferente).

La categorización de la frecuencia se ha aplicado a las reacciones adversas recogidas en los ensayos clínicos. Sin embargo, para las reacciones adversas recogidas de la experiencia post-comercialización no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia ya que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto. A estas reacciones se les ha asignado la frecuencia “no conocida”.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ); muy raro ( $< 1/10,000$ ), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC)	Reacción Adversa	Frecuencia (administración s.c.)	Frecuencia (administración i.m.)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad (incluyendo disminución de la presión arterial)	Frecuente ++	No conocida
	Shock anafiláctico/reacción anafiláctica (incluyendo disnea, reacción cutánea)	No conocida	No conocida
Sistema Nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente ++	Frecuente ++
	Sincope, mareo	Frecuente ++	No conocida

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares	Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) II	No conocida	(----
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Broncoespasmo	Frecuente ++	No conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	No conocida	No conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente ++	No conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Frecuente ++	No conocida
	Artralgia	No conocida	No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección§	Muy frecuente	Muy frecuente
	Hinchazón de la zona de inyección, eritema en la zona	Muy frecuente	No conocida
	de inyección, induración de la zona de inyección, calor en el lugar de inyección, prurito en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección §		
	Urticaria en la zona de inyección†	(----	No conocida
	Pirexia	Frecuente ++	Frecuente ++
	Escalofríos, malestar general	Frecuente ++	No conocida

++ Reportado en casos aislados de ensayos clínicos.

Trastorno cardiovascular, en particular si el producto ha sido inyectado por vía intravascular de forma involuntaria.

Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

§ En un estudio clínico con administración s.c frecuente, las reacciones locales en la zona de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema, calor, prurito, cardenales, erupción) disminuyeron muy rápidamente con las diez primeras perfusiones, cuando los pacientes se acostumbraron a la forma de tratamiento s.c.

†Urticaria en el sitio de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Urticaria en el lugar de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

#### Población pediátrica



Se espera que la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos.

#### 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:

##### Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir, durante un período de al menos 6 semanas hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela. Tras la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de al menos 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, los pacientes que recibieron la vacuna contra el sarampión deben comprobar el estado de sus anticuerpos.

##### Población pediátrica

Las interacciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

##### Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido, en ensayos clínicos controlados, la seguridad de BERIGLOBINA P para su utilización durante el embarazo. Por tanto, se aconseja extremar la precaución cuando BERIGLOBINA P deba administrarse a mujeres embarazadas o a madres en período de lactancia.

La prolongada experiencia clínica con inmunoglobulinas, especialmente la aplicación de inmunoglobulina anti-D, indica que no son de esperar efectos perjudiciales sobre el curso del embarazo, feto o el neonato.

Las inmunoglobulinas son excretadas en la leche materna y pueden contribuir a la transferencia de anticuerpos protectores al neonato.

##### Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario: Adultos, niños y adolescentes (0-18 años)

#### POSOLOGIA:

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

#### Terapia de reemplazo

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de reemplazo, la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética de la dosis. Los siguientes regímenes de dosis se dan como una guía.

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El régimen de dosis debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g / l y estar dentro del intervalo de referencia de suero IgG para la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg (1.3 a 3.1 ml / kg) por peso corporal. Puede ser necesario dividir durante varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g / kg.

Una vez se han alcanzado los niveles de IgG en el estado estacionario, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) para llegar a una dosis mensual acumulada del orden de 0,4-0,8 g / kg. Cada dosis individual puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.

Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y el objetivo para los niveles valle más altos.

Profilaxis de la hepatitis A.

El producto se administra por vía intramuscular.

Para lograr un nivel de protección mínima de 10 mIU/ml con IgM con un contenido mínimo de anticuerpos VHA de 100 UI/ml, se recomienda la siguiente dosis:

- Profilaxis de pre-exposición en individuos no vacunados que se desplazaran en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A (profilaxis a corto plazo):

Para estancias en áreas endémicas durante menos de tres meses: 0,17 ml/kg de peso corporal (administrada preferiblemente en combinación con la vacunación).

- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición: 0,17 ml/kg de peso corporal.

Población pediátrica:

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos, debido a que la posología para cada indicación viene dada por el peso corporal y ajustado a la evolución clínica en indicaciones de terapia de sustitución

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 H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015. allegado mediante radicado No. 20201224740
- Información para prescribir H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015. allegado mediante radicado No. 20201224740

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras



**Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.**

**3.6.9. MERIONAL® 75 UI**

Expediente: 19951127  
Radicado: 20201225971  
Fecha: 01/12/2020  
Interesado: Centro de biomedicina reproductiva del Valle S.A Fecundar

Composición:  
Cada 1ml contiene Gonadotropina menopáusica humana (HMG) menotropina, equivalente a 75 U.I. de FSH y hormona lutenizante 75 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable

Indicaciones (DEL DOCUMENTO)

Estimulación de la maduración folicular. Tratamiento de la esterilidad funcional femenina causada por anovulación o insuficiente secreción hipofisaria alternativa en al inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH. Previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones.

Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados, eliminando todos los casos cuya patología o condiciones particulares no garanticen una terapia exitosa. Esto es aplicable en los siguientes casos:

- Embarazo y lactancia. Menopausia prematura.
- Conocida Hipersensibilidad a las gonadotropinas o algunos de los excipientes.
- Insuficiencia primaria ovárica (hipergonadotrópica, hipogonadismo).
- Esterilidad con deterioro de maduración folicular normal (por ejemplo debido a factores cervicales), excepto pacientes quienes forman parte de un programa médico de reproducción asistida.
- Quistes ováricos no debidos a síndrome de poliquísticos. Sangrado ginecológico de origen indeterminado.
- Insuficiencia ovárica hipergonadotrópica. Hiperprolactinemia
- Endocrinopatía de origen tiroideo o suprarrenal.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Tumor de glándula pituitaria o hipotálamo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Un tratamiento con gonadotropina debe ser dado exclusivamente por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de problemas de Fertilidad.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cualquier otra causa de problemas de infertilidad debe ser antes (mecánica inmunológica o andrológica).

Por otra parte se debe garantizar el acceso a los equipos necesarios para realizar los controles clínicos y endocrinológicos.

Antes de comenzar el tratamiento, se deben realizar minuciosas investigaciones de la infertilidad de los pacientes y sus quejas y excluir cualquiera otra posible contraindicación para el embarazo. Ambos, el paciente y su pareja deben ser informados que un tratamiento de infertilidad con gonadotropinas podría incrementar el riesgo de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples y abortos espontáneos.

#### Advertencias

En embarazos que se presenten después de inducción de la ovulación con preparados gonadotrópicos hay un riesgo aumentado de abortos y de partos múltiples por lo que se recomienda el control médico muy cercano

#### Reacciones Adversas:

Irritación en el lugar de la inyección, se podría presentar fiebre en algunos casos raros. Podrían ocurrir síntomas gastrointestinales, inflamación, dolor abdominal y tensión mamaria. Un leve o moderado agrandamiento ovárico y formación de quistes de ovario también son posibles. Hiperestimulación ovárica severa es rara. En raros casos trombosis intravascular y embolia así como oclusiones periféricas y cerebrales fueron asociados con el tratamiento con HMG/HCG, incluso si la hiperestimulación ovárica no ocurrió.

#### Interacciones:

FSH y LH son eliminadas en dos fases. En ambas fases la vida media biológica de FSH es más larga que la de LH. Los siguientes valores fueron encontrados en 5 pacientes sometidas a hipofisectomía:

1ra. fase: FSH - 4 horas, LH 20 minutos 2da. fase: FSH - 70 horas, LH 4 horas

La vida media de HCG es alrededor de dos días sin embargo, después de reiteradas inyecciones i.m. de otra preparación de HCG no se detectó estimulación sistemática de actividad LH posiblemente porque la cantidad de HCG requerida para la preparación es muy limitada.

Via de administración: Intramuscular – Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Merional puede ser administrado por inyección intramuscular o subcutánea.

Inducción de ovulación: El fin del tratamiento es llevar un solo folículo de Graaf a la maduración en espacio de pocos días con una inyección de gonadotropina coriónica humana (HCG)

La maduración folicular es evaluada por controles hormonales y exámenes clínicos. Los controles hormonales incluyéndolos análisis de niveles de estrógeno en el plasma.

El examen clínico incluye la curva de la temperatura basal, la evacuación del moco cervical y la determinación del tamaño de los folículos por ultrasonido.

La administración de Merional se continuará hasta que los niveles de estrógeno y las dimensiones foliculares indiquen que la paciente está en la fase PRE- ovulatoria<sup>9</sup>:



Plasma estrógeno 300-800 pg (1.1-2.9 pMol) / mL. Diámetro aproximado del folículo dominante 18-22mm. Índice cervical de acuerdo a máster puntos de cada 12. Estos dos planes de tratamiento son utilizados:

**Plan 1: Administración diaria**

La primera administración de 1 vial de Merional 75UI i.m. O s.c. Debe aplicarse en el cuarto día a quinto día de la menstruación espontánea o inducida. El tratamiento de una dosis de 1 vial de Merional 75UI diario, debe durar por 7 a 12 días máximo o hasta que se obtenga una adecuada maduración folicular.

Cuando es usado conjuntamente con FSH, como sugieren un número de protocolos de tratamiento, la dosis de Merional debe ser reducida consecuentemente. El resultado es evaluado diariamente por ultrasonido y control de estrógeno. Si el resultado deseado no es obtenido, el tratamiento puede ser discontinuado o seguir con una dosis de 2 viales/día.

Las dosis diarias excedentes de 150UI pueden ser administradas sólo cuando el paciente se mantiene permanentemente bajo control. La dosis mas alta no debe exceder de 450UI de HMG (6 viales de Merional) al día. Si por el contrario los niveles de estrógeno en el plasma aumentan muy rápido (100% en 2-3 días). La dosis de Merional debe ser reducida en concordancia. 24 a 48 después de la última inyección de Merional, se puede administrar una única dosis de 5000 a 10000UI de HCG i.m., Siempre que los resultados clínicos y bioquímicos del tratamiento muestran una apropiada pero no excesiva estimulación folicular.

La ovulación generalmente se da 32 a 48 horas más tarde. En caso de falla, la administración de HCG puede repetirse.

**Plan 2: Administración cada 2 días.**

En este protocolo de tratamiento Merional es administrado cada dos días.

Todas las otras condiciones (inicio, duración monitoreo del tratamiento, administración de HCG) son las mismas que se describen en el Plan 1. La primera de los dos planes terapéuticos es comúnmente la más usada. La pareja debe ser avisada que debe tener relaciones sexuales diarias, comenzando el día antes de la administración de HCG hasta que la ovulación se manifieste. El aumento de la temperatura basal debe confirmarla. Si no ocurre embarazo a pesar de la ovulación, el tratamiento puede continuarse siguiendo el mismo protocolo por lo menos 2 cursos de tratamiento. Un curso de tratamiento a las dosis más altas debe ser seguido solo en caso de fallas persistentes y bajo un estricto monitoreo de ultrasonido y endocrinológico.

Inducción de un crecimiento folicular múltiple, durante una técnica médica de reproducción asistida.

La dosis de Merional debe ser adaptada a cada paciente de acuerdo a los resultados obtenidos de los controles hormonales diarios y por ultrasonido.

1ra. fase: administrar 150 a 300UI de Merional i.m. O s.c. Diarios comenzando el tercer día del ciclo hasta obtener un suficiente crecimiento folicular. Si como se sugiere en varios protocolos, Merional es administrado junto con FSH la dosis del anterior debe ser reducida en concordancia.

2da. fase: La ovulación es inducida con una inyección de 5000 a 10000UI de HCG

Condicion de venta: Venta con fórmula médica



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201225971

**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 PSUR mas reciente, por cuanto el allegado es del año 2013.

**Adicionalmente, debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y plan de gestión de riesgos (PGR) los cuales serán especificados en el acto administrativo.**

### 3.6.10. HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 440 MG

Expediente: 19903070  
Radicado: 20201236838  
Fecha: 10/12/2020  
Interesado: Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene trastuzumab 440mg

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



### Cáncer gástrico avanzado

Herceptin en combinación con capecitabina o con 5- fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (i.v.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

### Contraindicaciones

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

### Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

### Reacciones relacionadas con la infusión o la administración

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA)

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos  $\beta$  y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

### Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares [5, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

#### Disfunción cardíaca

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento (v. 2.6 Reacciones adversas). Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. (v. 3.2 Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor <50%, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca,

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico  $\beta$ . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

#### Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

#### Tratamiento adyuvante

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin i.v. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin i.v. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>).

#### Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m<sup>2</sup> (doxorubicina) o 360 mg/m<sup>2</sup> (epirubicina).

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante- adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se han descrito en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros quimioterápicos y con radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre un evento adverso y un fármaco en particular o la radioterapia.

Las categorías de frecuencia correspondientes a cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infección del tracto	Frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Herceptin en ensayos clínicos



	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad Choque anafiláctico	Frecuente Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Disminución de la fracción de eyección	Muy frecuente
	Taquiarritmia supraventricular <sup>+1</sup>	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva) <sup>+</sup>	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Palpitaciones <sup>1</sup>	Muy Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco Frecuente
	Disminución de la presión arterial,	Muy frecuente
	Elevación de la presión arterial	Muy frecuente
	Ritmo cardíaco irregular	Muy frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial <sup>+1</sup>	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea <sup>+</sup>	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaringeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural <sup>+</sup>	Frecuente

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
		Inflamación de labios
Trastornos hepato biliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Trastorno ungüal	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
		Inflamación de la cara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias	Muy frecuente
	Mialgias	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas seudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente

	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungüal	Muy frecuente

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos (ver sección 3.2 Propiedades farmacocinéticas).

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- $\alpha$  hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro- doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Via de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Consideraciones generales

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin I.V. o Herceptin S.C.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas (v.2.6.1 Reacciones adversas / Ensayos clínicos).

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcykla (trastuzumab emtansina).

Herceptin I.V., no debe usarse para la administración s.c., sino que se administrará en infusión i.v.

No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida. Esquema de administración semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin I.V. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin I.V. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Esquema alternativo de administración cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin I.V. 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en infusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Dosis omitidas Herceptin I.V.:**

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante una semana o menos, entonces se administrará cuanto antes la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin I.V. en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; esquema cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

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 Version CDS 20.0 Octubre 2019 allegado mediante radicado No. 20201236838
- Información para prescribir Version CDS 20.0 Octubre 2019 allegado mediante radicado No. 20201236838

**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 y plan de gestión de riesgos (PGR), los cuales serán especificados en el acto administrativo.

**3.6.11. MENACTRA®**

Expediente: 20012256  
Radicado: 20201238650  
Fecha: 14/12/2020  
Interesado: Sanofi Pasteur S.A

**Composición:**

Cada vial que contiene una dosis por 0,5ml contiene polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo A 4 mcg, polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo C 4 mcg, polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo 4 mcg, polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo W-135 4 mcg, proteína de toxoide diftérico 48 mcg.

Forma farmacéutica: solución inyectable

**Indicaciones:**

Menactra ®, la vacuna antimeningocócica polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135 conjugada con toxoide diftérico está indicada para la inmunización activa para la prevención

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*. Menactra está aprobada para ser utilizada en personas de 9 meses a 55 años de edad. Menactra no previene la enfermedad por *N meningitidis* serogrupo B.

#### Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) luego de una dosis previa de vacunas que contengan polisacáridos capsulares meningocócicos, toxoide diftérico o proteína CRM, o a cualquier componente de Menactra

#### Precauciones y advertencias

##### Síndrome de Guillain-Barré

Las personas a quienes se les diagnosticó previamente el síndrome de Guillain-Barré (SGB) pueden tener un riesgo mayor de SGB después de recibir Menactra. Para decidir administrar Menactra, deben tenerse en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

El SGB se ha reportado en una relación temporal luego de la administración de Menactra. El riesgo de SGB después de la vacuna Menactra se evaluó en un estudio retrospectivo de cohorte post- comercialización

##### Prevención y control de las reacciones alérgicas provocadas por la vacuna

Antes de la administración, el proveedor de atención médica debe revisar el historial de vacunación para detectar una posible sensibilidad a la vacuna y reacciones adversas relacionadas con la vacunación anterior para poder evaluar los riesgos y beneficios. La epinefrina y otros agentes adecuados que se utilizan para controlar las reacciones alérgicas urgentes deben estar disponibles de forma inmediata en caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda.

##### Trombocitopenia o trastornos hemorrágicos

No se ha evaluado Menactra en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. Al igual que con cualquier otra vacuna que se administra por vía intramuscular, debe evaluarse la relación entre los riesgos y beneficios de la vacuna para personas con riesgo de padecer una hemorragia luego de la inyección intramuscular.

##### Alteración de la inmunocompetencia

- Disminución de la respuesta inmunológica
- Algunas personas con alteraciones de la inmunocompetencia, incluidas algunas personas que reciben terapia inmunosupresora, pueden presentar una disminución en la respuesta inmunológica a Menactra.
- Deficiencia del complemento

Las personas con determinadas deficiencias del complemento y las personas que reciben un tratamiento que inhibe la activación terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) presentan un aumento del riesgo de enfermedades invasivas causadas por *N meningitidis*, incluida la enfermedad invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135, aun si desarrollan anticuerpos luego de la vacunación con Menactra.

##### Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que Menactra no proteja a todos los receptores.

##### Síncope

Se ha informado del síncope (el desmayo) después de la vacunación con Menactra. Los procedimientos deben estar en el lugar para evitar la lesión por la caída y para controlar las reacciones sincopales.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Reacciones adversas

### Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que varían en gran medida, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otra vacuna, y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica.

### Niños de 9 a 12 meses de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en cuatro estudios clínicos en los que se incluyeron 3.721 participantes que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños también recibieron una o más vacunas de otro tipo [vacuna cuádruple vírica sarampión-rubéola-parotiditis-varicela (Measles, Mumps, Rubella and Varicella, MMRV) o vacuna triple vírica sarampión-parotiditis-rubéola (Measles, Mumps, and Rubella, MMR) y vacuna atenuada contra el virus de la varicela (V); vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (proteína CRM197 diftérica) (PCV7); vacuna contra la hepatitis A (HepA)]. Se incluyó un grupo de control de 997 niños a los 12 meses de edad que recibió dos o más vacunas de la infancia [MMRV (o MMR + V), PCV7, HepA] a esa misma edad. El tres por ciento de las personas recibió las vacunas MMR y V, en lugar de MMRV, a los 12 meses de edad.

El estudio primario de seguridad fue un estudio controlado en el que se incluyeron 1.256 niños que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron las vacunas MMRV (o MMR + V), PCV7, y HepA. Un grupo de control de 522 niños recibió las vacunas MMRV, PCV7, y HepA. De los 1.778 niños, el 78% de los participantes (Menactra, N=1.056; grupo de control, N=322) se enrolaron en centros de los Estados Unidos (EE. UU.) y el 22% en un centro chileno (Menactra, N=200; grupo de control, N=200).

### Personas de 2 a 55 años de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en ocho estudios clínicos en los que se incluyeron 10.057 participantes de 2 a 55 años de edad que recibieron Menactra y 5.266 participantes que recibieron @Menomune – A/C/Y/W-135, vacuna polisacárida meningocócica, grupos combinados A, C, Y y W-135. No hubo ninguna diferencia importante en las características demográficas entre los grupos de vacuna. Entre los receptores de Menactra de 2 a 55 años de edad, el 24,0%, 16,2%, 40,4% y 19,4% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Entre los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135, de 2 a 55 años de edad, el 42,3%, el 9,3%, el 30,0% y el 18,5% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Los tres estudios primarios de seguridad fueron estudios, aleatorizados, con un grupo control activo, en los que se incluyeron participantes de 2 a 10 años de edad (Menactra, N=1.713; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.519), de 11 a 18 años de edad (Menactra, N=2.270; Menomune – A/C/Y/W-135, N=972), y de 18 a 55 años de edad (Menactra, N=1.384; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.170), respectivamente. De los 3.232 niños de 2 a 10 años de edad, el 68% de los participantes (Menactra, N=1.164; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.031) se enrolaron en los centros de los EE. UU., y el 32% (Menactra, N=549; Menomune – A/C/Y/W-135, N=488) de los participantes en un centro chileno. La mediana de las edades en las subpoblaciones chilenas y estadounidenses fue de 5 y 6 años de edad, respectivamente.

Todos los adolescentes y los adultos se enrolaron en los centros de los EE. UU. Dado que la vía de administración fue diferente para las dos vacunas (Menactra se administró por vía intramuscular, y Menomune – A/C/Y/W-135, se administró por vía subcutánea), el personal del estudio que recopiló los datos de seguridad fue diferente del personal que administró la vacuna.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Estudio de vacunación de refuerzo

En un ensayo abierto realizado en los EE. UU., 834 personas fueron incluidas para recibir una dosis única de Menactra de 4 a 6 años después de haber recibido una dosis anterior.

La edad promedio de los participantes fue de 17,1 años en el momento de la dosis de refuerzo.

#### Evaluación de seguridad

Los participantes fueron monitoreados después de cada vacunación durante 20 o 30 minutos para observar las reacciones inmediatas, dependiendo del estudio. Se registraron las reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en una tarjeta diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Los participantes fueron monitoreados durante 28 días (30 días en el caso de los lactantes y los niños pequeños) para observar los eventos adversos no solicitados y durante 6 meses posteriores a la vacunación para registrar las visitas a una sala de emergencia, las visitas inesperadas a un consultorio médico y los eventos adversos graves (EAG). Se obtuvo información no solicitada sobre los eventos adversos, ya sea mediante una entrevista telefónica o en una visita intermedia a la clínica. Se obtuvo información sobre los eventos adversos que se produjeron en el período de 6 meses posterior a la vacunación mediante una entrevista telefónica preparada de antemano.

#### Eventos adversos graves en todos los estudios de seguridad

Se reportaron eventos adversos graves durante un período de 6 meses posterior a las vacunaciones en personas de 9 meses a 55 años de edad. En niños que recibieron Menactra a los 9 meses y a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa de 2,0% al 2,5%. En participantes que recibieron una o más vacunas de la infancia (sin la administración conjunta de Menactra) a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,6% al 3,6%, según la cantidad y el tipo de vacunas recibidas. En niños de 2 a 10 años de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 0,6% luego de Menactra y con una tasa del 0,7% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de la edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,0% luego de Menactra y con una tasa del 1,3% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes y adultos, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,3% luego de la vacunación de refuerzo con Menactra.

#### Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primarios

Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que se reportaron con mayor frecuencia dentro de los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 9 meses a 12 meses de edad fueron irritabilidad y dolor a la palpación en el lugar de la inyección.

Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y locales que se informaron con mayor frecuencia en niños de los EE. UU. de 2 a 10 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección e irritabilidad. También fueron comunes la diarrea, la somnolencia y la anorexia. En adolescentes de 11 a 18 años y adultos de 18 a 55 años las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que se informaron con mayor frecuencia luego de una dosis única fueron dolor en el lugar de la inyección, cefalea y fatiga. A excepción del enrojecimiento en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección se informaron con mayor frecuencia luego de la administración de la vacuna Menactra que de la vacuna Menomune – A/C/Y/W-135.

#### Eventos adversos solicitados en un estudio de administración de la vacuna de refuerzo

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, El lugar de la inyección y las reacciones sistémicas solicitadas con más frecuencia dentro de los 7 días



de la administración de la vacuna fueron dolor (60,2%) y mialgia (42,8%), respectivamente. Las tasas generales de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas y de las reacciones sistémicas solicitadas fueron similares a aquellas observadas en adolescentes y adultos luego de una dosis única de la vacuna Menactra. La mayoría de las reacciones solicitadas fueron Grado 1 o 2 y se resolvieron en el plazo de 3 días.

Eventos adversos en estudios de vacunas concomitantes Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con otras vacunas pediátricas

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, En el estudio primario de seguridad, se inscribieron 1.378 niños de EE. UU. para recibir Menactra sola a los 9 meses de edad y Menactra más una o más vacunas de otro tipo que se administran habitualmente (MMRV, PCV7, y HepA) a los 12 meses de edad (N=961). Otro grupo de niños recibió dos o más vacunas administradas habitualmente (vacunas MMRV, PCV7, y HepA) (grupo de control, N=321) a los 12 meses de edad. Los participantes que recibieron Menactra y las vacunas concomitantes a los 12 meses de edad antes mencionadas informaron dolor a la palpación, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Menactra y en los lugares de las inyecciones de vacunas concomitantes con frecuencias similares. El dolor a la palpación en el lugar de la inyección fue la reacción más frecuente (48%, 39%, 46%, y 43% en los lugares de Menactra, MMRV, PCV7, y HepA, respectivamente). La irritabilidad fue la reacción sistémica más frecuente, reportada en el 62% de aquellos que recibieron Menactra más las vacunas concomitantes, y el 65% del grupo de control.

En un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en EE. UU., en niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se administró de la siguiente manera: 30 días después de la administración concomitante de DAPTACEL®, una vacuna acelular de toxoides diftérico, tetánico y pertúsico adsorbidos (Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, DTaP), fabricada por Sanofi Pasteur Limited + IPOL®, vacuna de poliovirus inactivada (Poliovirus Vaccine Inactivated, IPV), fabricada por Sanofi Pasteur SA [Grupo A]; en forma concomitante con DAPTACEL, seguida 30 días después por IPV [Grupo B]; en forma concomitante con IPV, seguida 30 días después por DAPTACEL [Grupo C]. Se registraron las reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en una tarjeta diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Para todos los grupos de estudio, la reacción local solicitada informada con mayor frecuencia en el lugar de la administración de Menactra fue dolor: el 52,2%, 60,9% y 56,0% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Para todos los grupos del estudio, la reacción sistémica informada con mayor frecuencia tras la administración de Menactra sola o con las respectivas vacunas concomitantes fue mialgia: el 24,2%, 37,3% y 26,7% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Se produjo fiebre >39,5°C en <1,0% en todos los grupos.

Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna de toxoide tetánico y diftérico adsorbidos (Td)

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td) fabricada por Sanofi Pasteur Inc.

El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna Menactra (71% frente a 53%). La tasa global de eventos adversos sistémicos fue superior cuando se administraron Menactra y la vacuna Td de manera concomitante que cuando se administró Menactra 28 días después de la vacuna Td (59% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (Menactra



+ vacuna Td, 36%; vacuna Td + placebo, 34%; Menactra sola, 22%) y fatiga (Menactra + vacuna Td, 32%; vacuna Td + placebo, 29%; Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  en  $\approx 0,5\%$  de todos los grupos.

Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna antitifoidea de polisacárido VI

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido vi] (antitifoidea), producida por Sanofi Pasteur SA para una descripción de la vacuna administrada en forma concomitante, el diseño del estudio y la cantidad de participantes. Más participantes experimentaron dolor luego de la vacuna antitifoidea que de la vacuna Menactra (antitifoidea + placebo, 76% frente a Menactra + antitifoidea, 47%). La mayoría (del 70% al 77%) de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección para ambos grupos en cualquier lugar de la inyección se informó como reacciones de Grado 1 y se solucionó dentro de los tres días posteriores a la vacunación. En ambos grupos, la reacción general más frecuente fue cefalea (Menactra + antitifoidea, 41%; antitifoidea + placebo, 42%; Menactra sola, 33%) y fatiga (Menactra + antitifoidea, 38%; antitifoidea + placebo, 35%; Menactra sola, 27%). No se informó la presencia de fiebre  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  ni convulsiones en ningún grupo.

Experiencia post-comercialización

Además de los reportes en los estudios clínicos, a continuación se mencionan los reportes voluntarios de eventos adversos a nivel mundial que se recibieron desde la introducción de la Menactra en el mercado. Esta lista incluye eventos graves y/o eventos que se incluyeron en función de la gravedad, la frecuencia de los informes o una posible conexión causal con la Menactra. Debido a que estos eventos fueron informados de manera voluntaria por parte de una población de un tamaño indeterminado, no es posible calcular su frecuencia de un modo fiable o establecer una relación causal con la vacunación.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático  
Linfadenopatía

Trastornos en el sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia/reacción anafiláctica, sibilancias, dificultad para respirar, hinchazón de las vías respiratorias superiores, urticaria, eritema, prurito, hipotensión

Trastornos en el sistema nervioso

Síndrome de Guillain-Barré, parestesia, síncope vasovagal, mareos, convulsiones, parálisis facial, encefalomiелitis diseminada aguda, miелitis transversa

Trastornos en el sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo  
Mialgia

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración Grandes reacciones en el lugar de la inyección, inflamación extensa del miembro inyectado (que puede asociarse con eritema, calor, dolor a la palpación o dolor espontáneo en el lugar de la inyección).

Estudio de seguridad post-comercialización

El riesgo de SGB después de recibir Menactra se evaluó en un estudio de cohorte retrospectivo de los EE. UU. que usó datos de reclamaciones de atención médica de 9.578.688 personas de 11 a 18 años de edad, de las cuales 1.431.906 (15%) recibieron Menactra. De los 72 casos de SGB confirmados por la historia clínica, ninguno había recibido Menactra en el término de 42 días antes de la aparición de los síntomas. Otros 129 posibles casos de SGB no pudieron confirmarse o se excluyeron debido a falta de



información o a información insuficiente de la historia clínica. En un análisis que tuvo en cuenta los datos faltantes, los cálculos del riesgo atribuible de SGB oscilaron entre 0 y 5 casos adicionales de SGB por cada 1.000.000 de personas vacunadas, en el término del período de 6 semanas después de la vacunación.

#### Interacciones

##### Administración concomitante con otras vacunas

Menactra se administró de manera concomitante con la vacuna Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido vi] (antitifoidea) y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos, para uso en adultos (Td), en personas de 18 a 55 y de 11 a 17 años de edad, respectivamente. En niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se coadministró con DAPTACEL, y en niños menores de 2 años de edad, la vacuna Menactra se administró de manera conjunta con una o más de las siguientes vacunas: vacuna PCV7, MMR, V, MMRV, HepA, o haemophilus influenzae tipo b (Hib).

Cuando sea necesario administrar Menactra y DAPTACEL en niños de entre 4 y 6 años de edad, deberá darse preferencia a la administración simultánea de las 2 vacunas, o bien a la administración de Menactra previo a la de DAPTACEL. Se ha comprobado que la administración de Menactra un mes después de DAPTACEL reduce las respuestas de anticuerpos meningocócicos frente a Menactra. No existen datos disponibles para evaluar la respuesta inmunitaria a Menactra administrada a niños de menor edad luego de DAPTACEL, como así tampoco de la administración de Menactra a personas de <11 años de edad luego de otras vacunas que contengan toxoide diftérico.

Cuando se administró Menactra en forma concomitante con la PCV, las respuestas de los anticuerpos a 3 de los 7 serotipos de la PCV y al serogrupo W-135 de Menactra no cumplieron con los criterios de no inferioridad. Dado las altas tasas de respuesta de los anticuerpos a todos los serotipos de la PCV mediante una evaluación con el método ELISA u OPA, y teniendo en cuenta que >81% de los sujetos alcanzaron valores de anticuerpos de SBA-HC  $\geq 1:8$  para los 4 serogrupos de Menactra, es poco probable que se produzca algún impacto en la eficacia clínica de cualquiera de estas vacunas cuando se administran de manera concomitante.

No mezcle Menactra con otras vacunas en la misma jeringa. Cuando se administra Menactra de manera concomitante con otras vacunas inyectables, las vacunas deben administrarse con jeringas diferentes y deben aplicarse en lugares separados.

Los tratamientos inmunodepresores, incluida la radioterapia, los antimetabolitos, los agentes alquilantes, los medicamentos citotóxicos y los corticoesteroides (utilizados en dosis mayores a las fisiológicas) pueden reducir la respuesta inmunológica a las vacunas

#### Vía de administración

Se administra como dosis única de 0,5 ml mediante inyección intramuscular, Preferentemente en la región del deltoides o en la región anterolateral del muslo, según la edad y la masa muscular del individuo.

No administre este producto por vía intravenosa o subcutánea

#### Dosificación y grupo etario

##### Preparación para la administración

Menactra es una solución transparente a ligeramente turbia. Los medicamentos parenterales deben ser revisados de forma visual para verificar la presencia de partículas y

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la decoloración antes de su administración, cuando la solución o el recipiente lo permitan. Si se da algunas de estas condiciones, no debe administrarse la vacuna.

Retire la dosis de 0,5 ml de la vacuna del vial de dosis única usando una aguja y una jeringa estériles.

#### Dosis y esquema de vacunación

Menactra se administra como dosis única de 0,5 ml mediante inyección intramuscular, preferentemente en la región del deltoides o en la región anterolateral del muslo, según la edad y la masa muscular del individuo. No administre este producto por vía intravenosa o subcutánea.

Vacunación primaria: En niños de 9 a 23 meses de edad, Menactra se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo de al menos tres meses entre cada dosis. Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una sola dosis de Menactra.

Vacunación de refuerzo: Una dosis única de refuerzo puede ser administrada a personas de 15 a 55 años de edad en riesgo continuo de enfermedad meningocócica, si han transcurrido al menos 4 años desde la dosis anterior.

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. 20201238650
- Información para prescribir Version Jun/2018 V 0.1 allegada mediante radicado No. 20201238650

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

#### 3.6.12. ALBUREX® 20/50 ML

Expediente: 19947668  
Radicado: 20201250977  
Fecha: 23/12/2020  
Interesado: CSL Behring Colombia, S.A.S.

#### Composición:

Cada 1 litro contiene proteína plasmática con al menos un 96% de albúmina humana 200,0 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Restablecimiento y mantenimiento del volumen circulatorio, cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado.

La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente y estará basada en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Si existen sospechas de reacciones alérgicas o anafilácticas, se debe suspender de inmediato la perfusión. En caso de shock, el tratamiento a implementar debe ajustarse a las normas estándar vigentes para el shock. La albúmina debe usarse con precaución en los casos en que la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- la insuficiencia cardíaca descompensada,
- la hipertensión,
- las varices esofágicas
- el edema pulmonar,
- la diátesis hemorrágica,
- la anemia grave,
- la anuria renal o postrenal.

Las soluciones de 200g/l de albúmina humana contienen cantidades relativamente bajas de electrolitos en relación con las soluciones de 40/50 g/l de albúmina humana. Cuando se administre albúmina, debe controlarse el balance electrolítico del paciente y en caso necesario tomar las medidas adecuadas para restablecer o mantener el equilibrio del mismo.

Cuando sea necesario reponer volúmenes comparativamente grandes, se deberá controlar la coagulación y el hematocrito. Es necesario garantizar la sustitución adecuada de otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Si la dosis y la velocidad de perfusión no se han ajustado a la situación circulatoria del paciente puede producirse hipervolemia. Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea, ingurgitación yugular) o aumento de la tensión arterial, incremento de la presión venosa y edema pulmonar, debe interrumpirse la perfusión de inmediato.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para comprobar la ausencia de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos eficaces en el proceso de fabricación para eliminar o inactivar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es válido para virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

No hay informes de transmisiones de virus demostradas con albúmina fabricada de acuerdo con las especificaciones de Farmacopea Europea por los procesos establecidos.



Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Alburex 50 g/l a un paciente, se deje constancia del nombre y el número de lote para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Raramente pueden aparecer reacciones leves como, por ejemplo, sofoco, urticaria, fiebre y náuseas. Normalmente, estas reacciones remiten rápidamente al disminuir la velocidad de perfusión o al detener la perfusión. Muy raramente pueden aparecer reacciones alérgicas graves como el shock anafiláctico.

En estos casos, la perfusión debe interrumpirse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla resumen siguiente presenta las reacciones adversas que se han observado con Albúmina Humana Behring 20% durante la fase de postcomercialización, según el sistema de clasificación de órganos MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Como el informar de reacciones adversas una vez comercializado el medicamento es un acto voluntario y se desconoce el tamaño de la población de pacientes, no se puede calcular la frecuencia de dichas reacciones. Por esta razón se utiliza el término “desconocida” como categorías de frecuencia, ya que no se puede calcular con los datos disponibles.

MedDRA Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema immune	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia y shock)	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Desconocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sofoco, urticaria	Desconocida
Trastornos generales y en el sitio de administración	Fiebre	Desconocida

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Vía de administración: IV – Intravenosa

Dosificación y grupo etario

La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse a las necesidades del paciente.

Posología

La dosis necesaria depende del peso del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de líquidos y proteínas. La dosis necesaria se basará en la medición del volumen circulante y no en la determinación de los niveles plasmáticos de albúmina. Cuando se administra albúmina humana, la situación hemodinámica del paciente debe ser valorada regularmente.

Esto puede incluir:

- la tensión arterial y la frecuencia cardíaca
- la presión venosa central
- la presión de enclavamiento arterial pulmonar
- la diuresis

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- los electrolitos
- el hematocrito o la hemoglobina. Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) se ajustará a los requisitos individuales del paciente.

#### Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por vía intravenosa o también se puede diluir en una solución isotónica (por ejemplo, solución de glucosa al 5% o de cloruro sódico al 0,9%). La velocidad de perfusión debe ajustarse a las circunstancias concretas de cada caso y a la indicación.

En la plasmaféresis, la velocidad de perfusión debe ajustarse a la velocidad de recambio.

#### Condición de venta

Venta con fórmula médica

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201250977
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201250977

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

### 3.6.13. VACUNA ANTITETÁNICA

Expediente : 19940997  
Radicado : 20201186538 / 20201216451 / 20201235287  
Fecha : 09/12/2020  
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.

Composición: Cada 0.5 mL (dosis) contiene 10 LfU de Anatoxina Tétanica Purificada  
Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

#### Indicaciones:

Inmunización activa contra el tétanos. indicado para la prevención del tétano en todas las edades.

#### Contraindicaciones:

La vacuna no debe aplicarse a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna. está contraindicada en estados febriles, procesos infecciosos y alérgicos agudos y enfermedades crónicas en fase de descompensación. la ocurrencia de cualquier signo neurológico o síntomas después de una administración contraindica absolutamente su uso posterior. se recomienda tener listo un medicamento apropiado para cualquier caso de reacción anafiláctica.

#### Precauciones y advertencias:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe posponer la inmunización profiláctica en los casos de una enfermedad aguda o en el período de convalecencia o enfermedades crónicas en fase de descompensación; excepto en personas con heridas potencialmente tetanígenas. Al igual que otras vacunas inyectables, se recomienda que en los centros de vacunación se disponga de un tratamiento médico inmediato, en este caso Solución de Adrenalina 1/1000 u otros agentes, por si ocurre una reacción anafiláctica. Debe evitarse la administración de dosis de refuerzo frecuentes en presencia de niveles suficientes o excesivos de Antitoxina Tetánica, ya que se ha relacionado con una mayor incidencia y severidad de las reacciones adversas.

Esta vacuna no puede administrarse por vía intravenosa ni subcutánea (por el contenido de hidróxido de aluminio). En pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada. La correcta manipulación y extracción por el personal médico de una o varias dosis de vacuna en un frasco multidosis garantiza la calidad del producto. Una vez puncionado el bulbo, debe mantenerse protegido de la luz y conservado a temperatura entre 2 y 8 °C, no se podrá utilizar pasadas 24 horas.

El productor no se responsabiliza con el incumplimiento por parte del personal médico de las recomendaciones de manipulación y conservación de la vacuna. Esta vacuna no debe usarse después de su fecha de vencimiento. Contiene tiomersal, puede provocar reacciones alérgicas.

Reacciones adversas:

La vacuna antitetánica por lo general es bien tolerada, siendo escasa la incidencia de efectos adversos. Los más frecuentes son reacciones locales como dolor, enrojecimiento o induración o inflamación en el sitio de la inyección, que pueden estar acompañados de la formación de un pequeño nódulo subcutáneo. Estas manifestaciones suelen aparecer entre 4 - 8 horas después de la inyección, pudiendo persistir durante uno o dos días. La reacción adversa general más referida es la fiebre asociada o no a una reacción local. Esta vacuna contiene tiomersal como preservante y por consiguiente, pueden producirse reacciones alérgicas en personas susceptibles. Cualquier manifestación clínica adversa ha de ser notificada a las autoridades sanitarias.

Interacciones:

Con el uso de inmunosupresores (corticoides o antimetabolitos) o radioterapia, la respuesta puede disminuir la eficacia de la vacuna.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Para la inmunización básica de adultos y niños que no han recibido el esquema primario de inmunización con vacunas combinadas, administrar dos dosis de 0,5 mL de la vacuna, separadas por intervalo de 1 - 2 meses, seguidas de una tercera dosis a los 6 - 12 meses de la segunda dosis. Cada 10 años se debe administrar una dosis de refuerzo de 0,5 mL.

El esquema para la prevención del tétanos neonatal, dependerá del estado vacunal de la gestante, si fue inmunizada previamente recibirá una sola dosis de vacuna, en caso contrario se le administrará el esquema básico. La conducta a seguir en caso de personas con heridas también dependerá del estado vacunal previo del individuo, además del carácter de la herida

*Uso en embarazo y lactancia:*

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existen restricciones de uso durante el embarazo y lactancia. Se recomienda el uso de vax-TET® en mujeres gestantes para la prevención del tétanos neonatal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201186538

**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, plan de gestión de riesgos (PGR), laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

### 3.6.14. ACTEMRA® SOLUCIÓN INYECTABLE 162 mg / 0.9 mL

Expediente : 20062328  
Radicado : 20191244421 / 20201218843  
Fecha : 23/11/2020  
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.9 mL contiene 162 mg de Tocilizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR)

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

Arteritis de células gigantes (ACG)

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



#### Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Tocilizumab, en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

#### Precauciones y advertencias:

Todas las indicaciones

#### Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJp de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

#### Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

#### Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

#### Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.



No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab I.V. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

#### Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

#### Reactivación vírica

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

#### Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab.

#### Artritis idiopática juvenil sistémica

#### Síndrome de activación de los macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el



tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

#### Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre la capacidad del tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad

#### Pruebas de laboratorio

Artritis reumatoide, AIJp y AIJs

##### *Neutropenia*

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los estudios clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, por ejemplo con una CAN  $<2 \times 10^9/L$ . No se recomienda el tratamiento en pacientes con una CAN  $<0,5 \times 10^9/L$ .

En la AR, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la CAN en *Posología y forma de administración*.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

##### *Trombocitopenia*

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución de la cifra de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos graves en los ensayos clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con una cifra de plaquetas  $<100 \times 10^3/ml$ . No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas  $<50 \times 10^3/ml$ .

En la AR, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de plaquetas en *Posología y forma de administración*.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

##### *Elevación de las transaminasas hepáticas*

En los ensayos clínicos se han observado elevaciones leves y moderadas de las aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab, sin que el cuadro evolucionara hacia una lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas



elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.

En la AR, se debe controlar la concentración de ALT y AST 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las concentraciones de las aminotransferasas en *Posología y forma de administración*.

En la AIJp y la AIJs, la concentración de ALT y AST debe controlarse en el momento de la segunda *administración* y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

#### *Parámetros lipídicos*

Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL).

En la AR, la AIJp y la AIJs, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales.

Reacciones adversas:

Pacientes tratados con tocilizumab S.C.:

La seguridad del tocilizumab s.c. en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del tocilizumab s.c. en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab I.V. en dosis de 8 mg/kg en 1.262 sujetos con AR del adulto. Todos los pacientes del estudio recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo. La seguridad y la inmunogenicidad del tocilizumab administrado por vía S.C. concordaba con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab I.V.; no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1). La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue mayor en los grupos de administración s.c. que con las inyecciones S.C. de placebo en los grupos de administración I.V.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el periodo comparativo de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 10,1% (64/631) y del 2,4% (15/631) con las inyecciones semanales de tocilizumab S.C. y de placebo S.C. (grupo de tocilizumab I.V.), respectivamente. La intensidad de estas reacciones en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue leve o moderada. La mayoría se resolvieron sin instaurar tratamiento y en ningún caso fue preciso suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad

En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra el tocilizumab en el período comparativo de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos contra el tocilizumab, y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.



Se analizó la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab en 1.454 pacientes de la población global de exposición al tocilizumab S.C.: 13 pacientes (0,9%) presentaron anticuerpos contra el tocilizumab, y 12 de ellos (0,8%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

#### Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab I.V.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab S.C. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab I.V. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab S.C. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab S.C. fue mayor que en los pacientes adultos con AR

#### Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab S.C. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab I.V

#### Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

#### Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.



### Artritis idiopática juvenil sistémica

La seguridad del tocilizumab I.V. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

### Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

### Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

### Inmunogenicidad

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

### Alteraciones analíticas

### Alteraciones hematológicas

### Neutrófilos



No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a  $1 \times 10^9/l$  y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

#### Artritis reumatoide

Durante el control analítico ordinario que se llevó a cabo en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución del número de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  en el 2,9% de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg S.C. 1 vez por semana.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  y la aparición de infecciones graves.

#### Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  y la aparición de infecciones graves.

#### Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  y la aparición de infecciones graves.

#### Plaquetas

##### Artritis reumatoide

##### Administración S.C.:

Durante el control analítico rutinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó la cifra de plaquetas hasta  $\leq 50 \times 10^3 /\mu l$ .

##### Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta  $\leq 50 \times 10^3 /\mu l$ , sin eventos hemorrágicos asociados.

##### Artritis idiopática juvenil sistémica



Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta  $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta  $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$  en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.  
Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Administración s.c.:

Durante el control analítico ordinario que se realizó en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración S.C. semanal una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5% y el 1,4% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y  $<1\%$  de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración s.c.:

Durante el control analítico ordinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19% de los pacientes tratados con tocilizumab S.C. una vez por semana presentaron una elevación mantenida del colesterol total  $>6,2$  mmol/L (240 mg/dl), y el 9% mostraron una elevación mantenida del colesterol LDL hasta  $\geq 4,1$  mmol/L (160 mg/dl) con la administración S.C. semanal.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab I.V. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor  $\geq 130$  mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de  $\geq 200$  mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab S.C. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



$\geq 130$  mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor  $\geq 200$  mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

#### Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de  $>1,5$  veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de  $>1,5$  veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

#### Poscomercialización

El perfil de seguridad en la experiencia desde la comercialización es coherente con los datos de ensayos clínicos, con la excepción de los informes de casos de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab I.V.. Se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con tocilizumab.

#### Interacciones:

##### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

En estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión del CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo el CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por el CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiazepinas), ya que quizá sea preciso

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

Vía de administración: Inyección subcutánea (S.C.).

Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide

*Régimen de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL):*

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía i.v. a la administración por vía s.c., la primera dosis s.c. se administrará en el momento de la siguiente dosis i.v. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

La formulación s.c. de tocilizumab no debe administrarse por vía i.v.

Se valorará si el paciente puede aplicarse las inyecciones s.c. en casa, y se le indicará que informe al profesional sanitario si presenta síntomas de reacción alérgica antes de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten signos de reacciones alérgicas.

*Arteritis de células gigantes (ACG) (solamente formulación s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL))*

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos con ACG es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c., en combinación con un ciclo de glucocorticoides con reducción gradual de la dosis. Tras suspender los glucocorticoides se puede usar el tocilizumab solo.

Si el paciente sufriera una recaída de la ACG durante el tratamiento con tocilizumab, el médico que lo atiende debe plantearse la posibilidad de reintroducir o aumentar la dosis de los glucocorticoides administrados concomitantemente (o reanudar el tratamiento con glucocorticoides en el caso de que se hubiera suspendido su administración), según su criterio y conforme a las guías de tratamiento.

*Recomendaciones para modificar la dosis en la AR:*

- Alteración de los valores de las enzimas hepáticas



Valor analítico	Medidas que deben tomarse
> 1 – 3 veces el LSN	<p>Modificar la dosis del FAME concomitante como convenga.</p> <p>En los pacientes en tratamiento con tocilizumab i.v. con un aumento persistente en este intervalo, se reducirá la dosis de tocilizumab hasta 4 mg/kg o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanuda con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes en tratamiento con tocilizumab s.c. que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanuda la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica.</p>
> 3 – 5 veces el LSN	<p>Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a &lt;3 veces el LSN y seguir las recomendaciones antedichas para valores &gt;1-3 veces el LSN.</p> <p>En caso de aumentos persistentes &gt;3 veces el LSN (confirmado en pruebas repetidas; v. 2.4.4), se retirará el tocilizumab.</p>
> 5 veces el LSN	Retirar el tocilizumab.

- Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) baja

Valor analítico (células x 10 <sup>9</sup> /L)	Medida
CAN > 1	Mantener la dosis.
CAN 0,5 – 1	<p>Suspender la administración de tocilizumab.</p> <p>En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la CAN sea &gt;1 × 10<sup>9</sup>/L, se reanuda la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes tratados con tocilizumab s.c., cuando la CAN sea &gt;1 × 10<sup>9</sup>/L, se reanuda la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica.</p>
CAN < 0,5	Retirar el tocilizumab.

- Cifra de plaquetas baja

Valor analítico (células x 10 <sup>3</sup> /μl)	Medida
50 – 100	<p>Suspender la administración de tocilizumab.</p> <p>En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la cifra de plaquetas sea &gt;100 × 10<sup>3</sup>/μl, se reanuda la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes e tratamiento con tocilizumab s.c., cuando la cifra de plaquetas sea &gt;100 × 10<sup>3</sup>/μl, se reanuda la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica.</p>
< 50	Retirar el tocilizumab.

### Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

La modificación de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.



*Esquema de administración s.c (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL)*

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJp es de:

- 162 mg 1 vez cada 3 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
- 162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes que pesen  $\geq 30$  kg

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)

El cambio de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

*Esquema de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL)*

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJs es de:

- 162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
- 162 mg 1 vez por semana en los pacientes con un peso  $\geq 30$  kg.
- Los pacientes deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciban tocilizumab en dosis de 162 mg por vía s.c.

*Recomendaciones para modificar la dosis en la AIJp y la AIJs:*

No se ha estudiado la reducción de la dosis de tocilizumab en los pacientes con AIJp y AIJs. Se recomienda interrumpir la administración de tocilizumab en caso de alteraciones analíticas en pacientes con AIJp o AIJs, de manera similar a lo que ya se ha señalado respecto a los pacientes con AR. Si fuera pertinente, se modificará la dosis del MTX o de otros medicamentos administrados concomitantemente o se suspenderá su administración, y se interrumpirá la administración de tocilizumab hasta que se haya evaluado la situación clínica. En la AIJp y la AIJs, la decisión de suspender el tratamiento con tocilizumab por una alteración analítica debe basarse en la evaluación médica de cada paciente.

Pautas posológicas especiales

**Niños:** No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con AIJp. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con TCZ i.v. en la AIJs ni en menores de 1 año con TCZ s.c. en la AIJs.

**Ancianos:** No es necesario ajustar la dosis en pacientes  $\geq 65$  años.

**Insuficiencia renal:** No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se ha estudiado el tocilizumab en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

**Insuficiencia hepática:** No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en pacientes con insuficiencia 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. 2020012742 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.8, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201218843
- Información para prescribir, allegado mediante radicado No. 20201218843

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.8, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada jeringa prellenada con 0.9 mL contiene 162 mg de Tocilizumab

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

**Artritis reumatoide (AR)**

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

**Arteritis de células gigantes (ACG)**

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.

**Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)**

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

**Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)**

Tocilizumab, en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años de edad y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

**Precauciones y advertencias:**

Todas las indicaciones

Infecciones

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJp de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

#### Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

#### Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

#### Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositriivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos



vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab I.V. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

#### Hepatopatía activa e insuficiencia hepática

El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

#### Reactivación vírica

Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

#### Trastornos desmielinizantes

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab.

#### Artritis idiopática juvenil sistémica

#### Síndrome de activación de los macrófagos

El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

#### Abuso y dependencia de fármacos

No se han realizado estudios sobre la capacidad del tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas



No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad

#### **Pruebas de laboratorio**

**Artritis reumatoide, AIJp y AIJs**

##### ***Neutropenia***

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los estudios clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, por ejemplo con una CAN  $<2 \times 10^9/L$ . No se recomienda el tratamiento en pacientes con una CAN  $<0,5 \times 10^9/L$ .

En la AR, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la CAN en *Posología y forma de administración*.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

##### ***Trombocitopenia***

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución de la cifra de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos graves en los ensayos clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con una cifra de plaquetas  $<100 \times 10^3/ml$ . No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas  $<50 \times 10^3/ml$ .

En la AR, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las cifras de plaquetas en *Posología y forma de administración*.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

##### ***Elevación de las transaminasas hepáticas***

En los ensayos clínicos se han observado elevaciones leves y moderadas de las aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab, sin que el cuadro evolucionara hacia una lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.



En la AR, se debe controlar la concentración de ALT y AST 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las concentraciones de las aminotransferasas en *Posología y forma de administración*.

En la AIJp y la AIJs, la concentración de ALT y AST debe controlarse en el momento de la segunda *administración* y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

#### **Parámetros lipídicos**

Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL).

En la AR, la AIJp y la AIJs, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales.

Reacciones adversas:

Pacientes tratados con tocilizumab S.C.:

La seguridad del tocilizumab s.c. en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del tocilizumab s.c. en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab I.V. en dosis de 8 mg/kg en 1.262 sujetos con AR del adulto. Todos los pacientes del estudio recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo. La seguridad y la inmunogenicidad del tocilizumab administrado por vía S.C. concordaba con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab I.V.; no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas (v. tabla 1). La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue mayor en los grupos de administración s.c. que con las inyecciones S.C. de placebo en los grupos de administración I.V.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante el periodo comparativo de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 10,1% (64/631) y del 2,4% (15/631) con las inyecciones semanales de tocilizumab S.C. y de placebo S.C. (grupo de tocilizumab I.V.), respectivamente. La intensidad de estas reacciones en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue leve o moderada. La mayoría se resolvieron sin instaurar tratamiento y en ningún caso fue preciso suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad

En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra el tocilizumab en el periodo comparativo de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos contra el tocilizumab, y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

Se analizó la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab en 1.454 pacientes de la población global de exposición al tocilizumab S.C.: 13 pacientes (0,9%) presentaron anticuerpos contra el tocilizumab, y 12 de ellos (0,8%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.



No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

#### Artritis idiopática juvenil poliarticular

El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab I.V.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab S.C. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab I.V. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab S.C. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab S.C. fue mayor que en los pacientes adultos con AR

#### Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso  $\geq$ 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso  $\geq$ 30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab S.C. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab I.V

#### Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

#### Inmunogenicidad

Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

#### Artritis idiopática juvenil sistémica

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad del tocilizumab I.V. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

#### **Infecciones**

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

#### **Reacciones a la infusión**

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

#### **Inmunogenicidad**

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

#### **Alteraciones analíticas**

#### **Alteraciones hematológicas**



### Neutrófilos

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a  $1 \times 10^9/l$  y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

### Artritis reumatoide

Durante el control analítico ordinario que se llevó a cabo en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución del número de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  en el 2,9% de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg S.C. 1 vez por semana.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  y la aparición de infecciones graves.

### Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  y la aparición de infecciones graves.

### Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta  $<1 \times 10^9/L$  y la aparición de infecciones graves.

### Plaquetas

### Artritis reumatoide

### Administración S.C.:

Durante el control analítico rutinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó la cifra de plaquetas hasta  $\leq 50 \times 10^3 /\mu l$ .

### Artritis idiopática juvenil poliarticular

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta  $\leq 50 \times 10^3 /\mu l$ , sin eventos hemorrágicos asociados.

### Artritis idiopática juvenil sistémica



Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta  $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ .

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta  $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$  en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

**Elevación de la concentración de enzimas hepáticas**

**Artritis reumatoide**

**Administración s.c.:**

Durante el control analítico ordinario que se realizó en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración S.C. semanal una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5% y el 1,4% de los pacientes, respectivamente.

**Artritis idiopática juvenil poliarticular**

Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y  $<1\%$  de los pacientes, respectivamente.

**Artritis idiopática juvenil sistémica**

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

**Elevaciones de los parámetros lipídicos**

**Artritis reumatoide**

**Administración s.c.:**

Durante el control analítico ordinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19% de los pacientes tratados con tocilizumab S.C. una vez por semana presentaron una elevación mantenida del colesterol total  $>6,2 \text{ mmol/L}$  (240 mg/dl), y el 9% mostraron una elevación mantenida del colesterol LDL hasta  $\geq 4,1 \text{ mmol/L}$  (160 mg/dl) con la administración S.C. semanal.

**Artritis idiopática juvenil poliarticular**

Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab I.V. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor  $\geq 130 \text{ mg/dl}$  y de la cifra de colesterol total hasta un valor de  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab S.C. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de



la cifra de colesterol LDL hasta un valor  $\geq 130$  mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor  $\geq 200$  mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

#### Artritis idiopática juvenil sistémica

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de  $>1,5$  veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de  $>1,5$  veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

#### Poscomercialización

El perfil de seguridad en la experiencia desde la comercialización es coherente con los datos de ensayos clínicos, con la excepción de los informes de casos de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab I.V.. Se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con tocilizumab.

#### Interacciones:

##### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

En estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión del CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo el CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.



Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por el CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiazepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

Vía de administración: Inyección subcutánea (S.C.).

Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide

**Régimen de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL):**

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía i.v. a la administración por vía s.c., la primera dosis s.c. se administrará en el momento de la siguiente dosis i.v. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.

La formulación s.c. de tocilizumab no debe administrarse por vía i.v.

Se valorará si el paciente puede aplicarse las inyecciones s.c. en casa, y se le indicará que informe al profesional sanitario si presenta síntomas de reacción alérgica antes de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten signos de reacciones alérgicas.

**Arteritis de células gigantes (ACG) (solamente formulación s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL))**

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos con ACG es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c., en combinación con un ciclo de glucocorticoides con reducción gradual de la dosis. Tras suspender los glucocorticoides se puede usar el tocilizumab solo.

Si el paciente sufriera una recaída de la ACG durante el tratamiento con tocilizumab, el médico que lo atiende debe plantearse la posibilidad de reintroducir o aumentar la dosis de los glucocorticoides administrados concomitantemente (o reanudar el tratamiento con glucocorticoides en el caso de que se hubiera suspendido su administración), según su criterio y conforme a las guías de tratamiento.

**Recomendaciones para modificar la dosis en la AR:**

- Alteración de los valores de las enzimas hepáticas



Valor analítico	Medidas que deben tomarse
> 1 – 3 veces el LSN	<p>Modificar la dosis del FAME concomitante como convenga.</p> <p>En los pacientes en tratamiento con tocilizumab i.v. con un aumento persistente en este intervalo, se reducirá la dosis de tocilizumab hasta 4 mg/kg o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes en tratamiento con tocilizumab s.c. que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica.</p>
> 3 – 5 veces el LSN	<p>Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a &lt;3 veces el LSN y seguir las recomendaciones antedichas para valores &gt;1-3 veces el LSN.</p> <p>En caso de aumentos persistentes &gt;3 veces el LSN (confirmado en pruebas repetidas; v. 2.4.4), se retirará el tocilizumab.</p>
> 5 veces el LSN	Retirar el tocilizumab.

- **Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) baja**

Valor analítico (células $\times 10^9/L$ )	Medida
CAN > 1	Mantener la dosis.
CAN 0,5 – 1	<p>Suspender la administración de tocilizumab.</p> <p>En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la CAN sea <math>&gt;1 \times 10^9/L</math>, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes tratados con tocilizumab s.c., cuando la CAN sea <math>&gt;1 \times 10^9/L</math>, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica.</p>
CAN < 0,5	Retirar el tocilizumab.

- **Cifra de plaquetas baja**

Valor analítico (células $\times 10^3/\mu l$ )	Medida
50 – 100	<p>Suspender la administración de tocilizumab.</p> <p>En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la cifra de plaquetas sea <math>&gt;100 \times 10^3/\mu l</math>, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica.</p> <p>En los pacientes e tratamiento con tocilizumab s.c., cuando la cifra de plaquetas sea <math>&gt;100 \times 10^3/\mu l</math>, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica.</p>
< 50	Retirar el tocilizumab.

## Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La modificación de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

***Esquema de administración s.c (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL)***

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJp es de:

- 162 mg 1 vez cada 3 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
- 162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes que pesen  $\geq 30$  kg

**Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)**

El cambio de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

***Esquema de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL)***

La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJs es de:

- 162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,
- 162 mg 1 vez por semana en los pacientes con un peso  $\geq 30$  kg.
- Los pacientes deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciban tocilizumab en dosis de 162 mg por vía s.c.

***Recomendaciones para modificar la dosis en la AIJp y la AIJs:***

No se ha estudiado la reducción de la dosis de tocilizumab en los pacientes con AIJp y AIJs. Se recomienda interrumpir la administración de tocilizumab en caso de alteraciones analíticas en pacientes con AIJp o AIJs, de manera similar a lo que ya se ha señalado respecto a los pacientes con AR. Si fuera pertinente, se modificará la dosis del MTX o de otros medicamentos administrados concomitantemente o se suspenderá su administración, y se interrumpirá la administración de tocilizumab hasta que se haya evaluado la situación clínica. En la AIJp y la AIJs, la decisión de suspender el tratamiento con tocilizumab por una alteración analítica debe basarse en la evaluación médica de cada paciente.

**Pautas posológicas especiales**

***Niños:*** No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con AIJp. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con TCZ i.v. en la AIJs ni en menores de 1 año con TCZ s.c. en la AIJs.

***Ancianos:*** No es necesario ajustar la dosis en pacientes  $\geq 65$  años.

***Insuficiencia renal:*** No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se ha estudiado el tocilizumab en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

***Insuficiencia hepática:*** No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

**Condición de venta:** Venta con fórmula médica

**Norma farmacológica:** 5.2.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el inserto e información para prescribir, allegados mediante radicado No. 20201218843.



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 5.0 del producto ACTEMRA. De ser aprobada su renovación, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**3.6.15. ARANESP® 50 mcg SOLUCIÓN INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA**

Expediente : 20088052  
Radicado : 20191255947 / 20201225004  
Fecha : 30/11/2020  
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.5 mL de solución contiene 50 mcg de Darbepoetina Alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.  
Hipertensión mal controlada.

Precauciones y advertencias:

General

Para mejorar la trazabilidad de los ESAs, el nombre comercial del agente estimulante de la eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp (ver Posología y forma de administración). En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas.

Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los ESAs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos más graves con epoetinas de acción prolongada. En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar atentamente las reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar Aranesp inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha experimentado una reacción cutánea grave como el SSJ o la NET debido al uso de Aranesp, no se debe reiniciar el tratamiento con Aranesp en este paciente en ningún momento.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados con ESAs, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp.

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina.

Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y *r-HuEPO*, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes. El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El riesgo notificado de eventos vasculares trombóticos (EVT) debe sopesarse detenidamente frente a los beneficios que se obtendrán del tratamiento con darbepoetina alfa, especialmente en el caso de pacientes que presenten factores de riesgo de EVT, incluyendo obesidad o antecedentes de EVT (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.

#### Pacientes con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección

#### Posología y forma de administración.

En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron ESAs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 mcg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp.

Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

#### Pacientes con cáncer

##### *Efecto sobre el crecimiento del tumor*

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, el uso de Aranesp y otros ESAs ha mostrado:

- reducción del tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y



cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de *ESAs* no está indicado en esta población de pacientes.

- supervivencia global reducida y aumento del número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).
- incremento del riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de *ESAs* no está indicado en esta población de pacientes.

- incremento del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte en un 9% en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento habitual, según lo observado en un análisis primario e incremento del riesgo en un 15% no descartable estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo quimioterapia, cuando el objetivo de la administración era conseguir un intervalo de concentración de hemoglobina de entre 10 y 12 g/dL (de 6,2 a 7,5 mmol/L).
- no inferioridad de la darbepoetina alfa frente a placebo en lo que respecta a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que recibían quimioterapia, cuando se administraba para conseguir un nivel de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L).

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico.

Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente.

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto.

No se detectó alteración en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.

##### Lactancia

Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas identificadas y asociadas con Aranesp son hipertensión, apoplejía, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, rash/eritema y aplasia pura de células rojas (APCR).

El dolor en la zona de inyección se reportó como atribuible al tratamiento en los estudios donde Aranesp fue administrado con inyección subcutánea. La molestia en la zona de la inyección fue generalmente leve y transitoria en su naturaleza y ocurrió predominantemente luego de la primera inyección.

Lista tabulada de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Los datos se presentan de forma separada para la IRC y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.

*Pacientes con insuficiencia renal crónica*

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1.357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp y 591 con *r-HuEPO*. En el grupo tratado con Aranesp, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no estaban recibiendo diálisis. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional (*TREAT*).

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:



Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida <sup>2*</sup>	Aplasia Pura de Células Rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Apoplejía <sup>b</sup>
	Poco frecuente <sup>1*</sup>	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos <sup>c</sup>
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Trombosis en el acceso vascular para diálisis <sup>d</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema <sup>e</sup>
	Desconocida <sup>2</sup>	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fuente: se incluyen 5 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo, excepto en el caso de la apoplejía, que se identificó como reacción adversa en el estudio TREAT.

<sup>1</sup> Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fue determinada utilizando 'Regla de tres'.

<sup>2</sup> La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

<sup>a</sup> La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

<sup>b</sup> La apoplejía incluye los términos preferentes «apoplejía hemorrágica», «apoplejía isquémica», «accidente cerebrovascular» y «apoplejía en evolución».

<sup>c</sup> Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia arterial», «tromboflebitis», «trombosis» y «trombosis venosa en miembro».

<sup>d</sup> La trombosis en el acceso vascular para diálisis incluye todas las reacciones adversas de la Consulta MedDRA de Amgen (AMQ) «Trombosis en el acceso vascular para diálisis».

<sup>e</sup> La reacción adversa Rash/eritema incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash macular», «rash generalizado», «eritema».

#### *Pacientes con cáncer*

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de ocho estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de Aranesp con un total de 4.630 pacientes (Aranesp 2.888, placebo 1.742). Los pacientes con tumores sólidos (p. ej., en cáncer de pulmón, de mama, de colon y de ovarios) y malignidades linfoides (p. ej., linfoma, mieloma múltiple) fueron incluidos en los estudios clínicos.

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y	Incidencia	Reacción adversa
-----------------------------	------------	------------------



órgano de MedDRA		
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente <sup>1</sup>	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos <sup>b</sup> , incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema <sup>c</sup>
	Desconocida <sup>2</sup>	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel,
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Edema <sup>d</sup>
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección <sup>e</sup>
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>1</sup> Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fueron determinadas con el principio «Regla de tres».

<sup>2</sup> La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles. Fuente: se incluyen 8 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

<sup>a</sup> La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

<sup>b</sup> Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia», «trombosis», «trombosis venosa profunda», «trombosis en la vena yugular», «trombosis venosa», «trombosis arterial», «trombosis venosa pélvica», «embolia periférica» y «embolia pulmonar», así como «trombosis en un dispositivo médico», dentro del SOC «Problemas relativos a productos».

<sup>c</sup> Las reacciones adversa rash incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash generalizado», «rash papular», «eritema», «rash exfoliativo», «rash maculopapular» y «rash vesicular», así como «rash pustular» dentro del SOC «Infecciones e infestaciones».

<sup>d</sup> Edema: incluye los términos preferentes «edema periférico», «edema», «edema generalizado», «edema debido a enfermedad cardíaca» y «edema de cara».

<sup>e</sup> Dolor en el lugar de la inyección incluye los términos preferentes «dolor en la zona de inyección», «dolor en el lugar de aplicación», «dolor en la localización de un catéter», «dolor en la localización de una infusión» y «dolor en la zona de vasopunción».

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pacientes con insuficiencia renal crónica*

La apoplejía se reportó como frecuente en pacientes con IRC en *TREAT*.

En casos aislados, el anticuerpo neutralizante antiertropoyetina mediado por aplasia pura de células rojas (APCR) asociada con la terapia de Aranesp ha sido reportado principalmente entre pacientes con IRC tratada de forma subcutánea. Si se llega a diagnosticar APCR, se debe discontinuar la terapia con Aranesp y los pacientes no deben comenzar con otra proteína eritropoyética recombinante.

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con IRC. Las reacciones de hipersensibilidad también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado, en la experiencia poscomercialización, reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa.



La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con IRC.

En los datos poscomercialización se han notificado eventos de trombosis del acceso vascular (como complicación de acceso vascular, trombosis de fístula arteriovenosa, trombosis del injerto, trombosis de una derivación, complicación en la zona de la fístula arteriovenosa, etc.) en pacientes con IRC sometidos a diálisis. La frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

#### *Pacientes con cáncer*

La hipertensión se ha observado en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se evaluó según los datos de ensayos clínicos como común en pacientes con cáncer y también fue común en los grupos de placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad también fueron muy comunes en los grupos de placebo. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron comunes en los grupos de placebo.

#### Interacciones:

Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Vía de administración: Subcutánea o Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

#### Posología y forma de administración

El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas.

#### Posología

##### *Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica*

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Aranesp debe administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). En pacientes que no están



sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para garantizar la utilización de la dosis eficaz más baja autorizada de Aranesp que permita proporcionar control adecuado de los síntomas de anemia y el mantenimiento de concentraciones de hemoglobina menores o iguales a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con una respuesta pobre de la hemoglobina a Aranesp, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

El tratamiento con Aranesp se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

#### *Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica*

##### *Fase de corrección:*

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis también pueden administrarse las siguientes dosis iniciales en una inyección única por vía subcutánea: 0,75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas ó 1,5 µg/kg una vez al mes.

Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dL (0,6 mmol/L) en cuatro semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada cuatro semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continua aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%.

En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

##### *Fase de mantenimiento:*

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la



administración de Aranesp una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa administrada una vez cada dos semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina. Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1,25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%.

En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes apropiados de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con *r-HuEPO* una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{semana}$ ) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de *r-HuEPO* (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrado cada dos semanas ( $\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$ ) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de *r-HuEPO* administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de *r-HuEPO* por Aranesp se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

*Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer*  
Aranesp debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina  $\leq 10$  g/dL (6,2 mmol/L)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el



ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada es de 500 µg (6,75 µg/kg) administrados una vez cada tres semanas, o bien una dosis de 2,25 µg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de nueve semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp se suspenderá aproximadamente cuatro semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8,1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7,5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50%.

#### Método de administración

Aranesp se administra de forma subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología.

Rotar las zonas de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en la zona de la inyección.

Aranesp se entrega listo para su uso en una jeringa prellenada. Las instrucciones de uso, manejo y eliminación se encuentran en la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

#### Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse o administrarse en infusión con otros medicamentos.

#### Condición de venta:

Venta bajo 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. 2020010987 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.13, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

#### - Evaluación farmacológica

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Versión 4 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20201225004
- Información para prescribir Revisión 4 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20201225004

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.13, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada jeringa prellenada con 0.5 mL de solución contiene 50 mcg de darbepoetina alfa

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable

**Indicaciones:**

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.  
Hipertensión mal controlada.

**Precauciones y advertencias:**

**General**

Para mejorar la trazabilidad de los *ESAs*, el nombre comercial del agente estimulante de la eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp (ver Posología y forma de administración). En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.

Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas.

Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los *ESAs* y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos más graves con epoetinas de acción prolongada. En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar atentamente las reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar Aranesp inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha experimentado una reacción cutánea grave como el SSJ o la NET debido al uso de Aranesp, no se debe reiniciar el tratamiento con Aranesp en este paciente en ningún momento.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina, asociados con ESAs, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp.

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina.

Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y *r-HuEPO*, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes.

El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.



**Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.**

**El riesgo notificado de eventos vasculares trombóticos (EVT) debe sopesarse detenidamente frente a los beneficios que se obtendrán del tratamiento con darbepoetina alfa, especialmente en el caso de pacientes que presenten factores de riesgo de EVT, incluyendo obesidad o antecedentes de EVT (p. ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular).**

**Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.**

#### **Pacientes con insuficiencia renal crónica**

**En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección**

#### **Posología y forma de administración.**

**En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron ESAs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).**

**Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.**

**En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.**

**El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 mcg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.**

**Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp.**

**Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.**

#### **Pacientes con cáncer**

##### **Efecto sobre el crecimiento del tumor**

**Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no**



se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, el uso de Aranesp y otros *ESAs* ha mostrado:

- reducción del tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de *ESAs* no está indicado en esta población de pacientes.
- supervivencia global reducida y aumento del número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).
- incremento del riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de *ESAs* no está indicado en esta población de pacientes.
- incremento del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte en un 9% en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento habitual, según lo observado en un análisis primario e incremento del riesgo en un 15% no descartable estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo quimioterapia, cuando el objetivo de la administración era conseguir un intervalo de concentración de hemoglobina de entre 10 y 12 g/dL (de 6,2 a 7,5 mmol/L).
- no inferioridad de la darbepoetina alfa frente a placebo en lo que respecta a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que recibían quimioterapia, cuando se administraba para conseguir un nivel de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L).

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico.

Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente.

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Embarazo**

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto.



**No se detectó alteración en la fertilidad.**

**Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.**

#### **Lactancia**

**Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.**

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

**Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.**

#### **Reacciones adversas:**

##### **Resumen del perfil de seguridad**

**Las reacciones adversas identificadas y asociadas con Aranesp son hipertensión, apoplejía, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, rash/eritema y aplasia pura de células rojas (APCR).**

**El dolor en la zona de inyección se reportó como atribuible al tratamiento en los estudios donde Aranesp fue administrado con inyección subcutánea. La molestia en la zona de la inyección fue generalmente leve y transitoria en su naturaleza y ocurrió predominantemente luego de la primera inyección.**

##### **Lista tabulada de reacciones adversas**

**La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).**

**Los datos se presentan de forma separada para la IRC y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.**

##### **Pacientes con insuficiencia renal crónica**

**Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1.357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp y 591 con *r-HuEPO*. En el grupo tratado con Aranesp, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no estaban recibiendo diálisis. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional (*TREAT*).**

**La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:**



Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida <sup>2*</sup>	Aplasia Pura de Células Rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Apoplejía <sup>b</sup>
	Poco frecuente <sup>1*</sup>	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos <sup>c</sup>
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Trombosis en el acceso vascular para diálisis <sup>d</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema <sup>e</sup>
	Desconocida <sup>2</sup>	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fuente: se incluyen 5 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo, excepto en el caso de la apoplejía, que se identificó como reacción adversa en el estudio TREAT.

<sup>1</sup> Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fue determinada utilizando 'Regla de tres'.

<sup>2</sup> La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

<sup>a</sup> La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

<sup>b</sup> La apoplejía incluye los términos preferentes «apoplejía hemorrágica», «apoplejía isquémica», «accidente cerebrovascular» y «apoplejía en evolución».

<sup>c</sup> Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia arterial», «tromboflebitis», «trombosis» y «trombosis venosa en miembro».

<sup>d</sup> La trombosis en el acceso vascular para diálisis incluye todas las reacciones adversas de la Consulta MedDRA de Amgen (AMQ) «Trombosis en el acceso vascular para diálisis».

<sup>e</sup> La reacción adversa Rash/eritema incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash macular», «rash generalizado», «eritema».

#### Pacientes con cáncer

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de ocho estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de Aranesp con un total de 4.630 pacientes (Aranesp 2.888, placebo 1.742). Los pacientes con tumores sólidos (p. ej., en cáncer de pulmón, de mama, de colon y de ovarios) y malignidades linfoides (p. ej., linfoma, mieloma múltiple) fueron incluidos en los estudios clínicos.

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y	Incidencia	Reacción adversa
-----------------------------	------------	------------------



órgano de MedDRA		
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente <sup>1</sup>	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos <sup>b</sup> , incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema <sup>c</sup>
	Desconocida <sup>2</sup>	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel,
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Edema <sup>d</sup>
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección <sup>e</sup>
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>1</sup> Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fueron determinadas con el principio «Regla de tres».

<sup>2</sup> La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles. Fuente: se incluyen 8 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

<sup>a</sup> La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

<sup>b</sup> Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia», «trombosis», «trombosis venosa profunda», «trombosis en la vena yugular», «trombosis venosa», «trombosis arterial», «trombosis venosa pélvica», «embolia periférica» y «embolia pulmonar», así como «trombosis en un dispositivo médico», dentro del SOC «Problemas relativos a productos».

<sup>c</sup> Las reacciones adversa rash incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash generalizado», «rash papular», «eritema», «rash exfoliativo», «rash maculopapular» y «rash vesicular», así como «rash pustular» dentro del SOC «Infecciones e infestaciones».

<sup>d</sup> Edema: incluye los términos preferentes «edema periférico», «edema», «edema generalizado», «edema debido a enfermedad cardíaca» y «edema de cara».

<sup>e</sup> Dolor en el lugar de la inyección incluye los términos preferentes «dolor en la zona de inyección», «dolor en el lugar de aplicación», «dolor en la localización de un catéter», «dolor en la localización de una infusión» y «dolor en la zona de vasopunción».

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Pacientes con insuficiencia renal crónica

La apoplejía se reportó como frecuente en pacientes con IRC en *TREAT*.

En casos aislados, el anticuerpo neutralizante antieritropoyetina mediado por aplasia pura de células rojas (APCR) asociada con la terapia de Aranesp ha sido reportado principalmente entre pacientes con IRC tratada de forma subcutánea. Si se llega a diagnosticar APCR, se debe discontinuar la terapia con Aranesp y los pacientes no deben comenzar con otra proteína eritropoyética recombinante.

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con IRC. Las reacciones de hipersensibilidad también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado, en la experiencia poscomercialización, reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa.



La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con IRC.

En los datos poscomercialización se han notificado eventos de trombosis del acceso vascular (como complicación de acceso vascular, trombosis de fístula arteriovenosa, trombosis del injerto, trombosis de una derivación, complicación en la zona de la fístula arteriovenosa, etc.) en pacientes con IRC sometidos a diálisis. La frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

#### **Pacientes con cáncer**

La hipertensión se ha observado en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se evaluó según los datos de ensayos clínicos como común en pacientes con cáncer y también fue común en los grupos de placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad también fueron muy comunes en los grupos de placebo. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron comunes en los grupos de placebo.

#### **Interacciones:**

Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

**Vía de administración:** Subcutánea o Intravenosa

#### **Dosificación y grupo etario:**

#### **Posología y forma de administración**

El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas.

#### **Posología**

#### **Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica**

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un



seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Aranesp debe administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para garantizar la utilización de la dosis eficaz más baja autorizada de Aranesp que permita proporcionar control adecuado de los síntomas de anemia y el mantenimiento de concentraciones de hemoglobina menores o iguales a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con una respuesta pobre de la hemoglobina a Aranesp, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

El tratamiento con Aranesp se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

#### Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

##### Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis también pueden administrarse las siguientes dosis iniciales en una inyección única por vía subcutánea: 0,75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas ó 1,5 µg/kg una vez al mes.

Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dL (0,6 mmol/L) en cuatro semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada cuatro semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continua aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%.

En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.



**Fase de mantenimiento:**

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa administrada una vez cada dos semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina. Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1,25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%.

En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes apropiados de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con *r-HuEPO* una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{semana}$ ) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de *r-HuEPO* (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrado cada dos semanas ( $\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$ ) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de *r-HuEPO* administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de *r-HuEPO* por Aranesp se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

**Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer**

Aranesp debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina  $\leq 10$  g/dL (6,2 mmol/L)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7,5 mmol/L).



Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada es de 500 µg (6,75 µg/kg) administrados una vez cada tres semanas, o bien una dosis de 2,25 µg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de nueve semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp se suspenderá aproximadamente cuatro semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8,1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7,5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50%.

#### Método de administración

Aranesp se administra de forma subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología.

Rotar las zonas de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en la zona de la inyección.

Aranesp se entrega listo para su uso en una jeringa prellenada. Las instrucciones de uso, manejo y eliminación se encuentran en la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

#### Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse o administrarse en infusión con otros medicamentos.

#### Condición de venta:

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Venta bajo fórmula médica. Uso institucional

### Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10, literal b

Así mismo, recomienda aprobar el inserto Versión 4 de octubre de 2020 y la información para prescribir Revisión 4 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20201225004.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR de Colombia versión 1.0 del producto Aranesp. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

### 3.6.16. ARANESP® 100 mcg SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA

Expediente : 20087648  
Radicado : 20191255979 / 20201223586  
Fecha : 27/11/2020  
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

#### Composición:

Cada jeringa prellenada con 0.5 mL de solución contiene 100 mcg de Darbepoetina Alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

#### Indicaciones:

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.

#### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.  
Hipertensión mal controlada.

#### Precauciones y advertencias:

##### General

Para mejorar la trazabilidad de los ESAs, el nombre comercial del agente estimulante de la eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.

Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp. En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.

La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas.

Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los *ESAs* y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea. Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.

Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos más graves con epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar atentamente las reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar Aranesp inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha experimentado una reacción cutánea grave como el SSJ o la NET debido al uso de Aranesp, no se debe reiniciar el tratamiento con Aranesp en este paciente en ningún momento.

Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina, asociados con *ESAs*, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp (ver Reacciones Adversas).

Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina.

Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.

La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y *r-HuEPO*, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.

Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.

El riesgo notificado de eventos vasculares trombóticos (EVT) debe sopesarse detenidamente frente a los beneficios que se obtendrán del tratamiento con darbepoetina alfa, especialmente en el caso de pacientes que presenten factores de riesgo de EVT, incluyendo obesidad o antecedentes de EVT (p. ej., trombosis venosaprofunda, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.

#### Pacientes con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección

#### Posología y forma de administración.

En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron ESAs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 mcg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp.

Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

#### Pacientes con cáncer

##### *Efecto sobre el crecimiento del tumor*

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de



diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, el uso de Aranesp y otros *ESAs* ha mostrado:

- reducción del tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de *ESAs* no está indicado en esta población de pacientes.
- supervivencia global reducida y aumento del número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).
- incremento del riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de *ESAs* no está indicado en esta población de pacientes.

- incremento del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte en un 9% en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento habitual, según lo observado en un análisis primario e incremento del riesgo en un 15% no descartable estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo quimioterapia, cuando el objetivo de la administración era conseguir un intervalo de concentración de hemoglobina de entre 10 y 12 g/dL (de 6,2 a 7,5 mmol/L).

- no inferioridad de la darbepoetina alfa frente a placebo en lo que respecta a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que recibían quimioterapia, cuando se administraba para conseguir un nivel de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L).

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico.

Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente.

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección Posología y forma de administración con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto.

No se detectó alteración en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Lactancia

Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

### Reacciones adversas:

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas identificadas y asociadas con Aranesp son hipertensión, apoplejía, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, rash/eritema y aplasia pura de células rojas (APCR); ver Advertencias y precauciones.

El dolor en la zona de inyección se reportó como atribuible al tratamiento en los estudios donde Aranesp fue administrado con inyección subcutánea. La molestia en la zona de la inyección fue generalmente leve y transitoria en su naturaleza y ocurrió predominantemente luego de la primera inyección.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Los datos se presentan de forma separada para la IRC y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.

#### *Pacientes con insuficiencia renal crónica*

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1.357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp y 591 con *r-HuEPO*. En el grupo tratado con Aranesp, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no estaban recibiendo diálisis. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional (*TREAT*).

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:



Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida <sup>2*</sup>	Aplasia Pura de Células Rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Apoplejía <sup>b</sup>
	Poco frecuente <sup>1*</sup>	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos <sup>c</sup>
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Trombosis en el acceso vascular para diálisis <sup>d</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema <sup>e</sup>
	Desconocida <sup>2</sup>	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fuente: se incluyen 5 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo, excepto en el caso de la apoplejía, que se identificó como reacción adversa en el estudio TREAT.

<sup>1</sup> Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fue determinada utilizando 'Regla de tres'.

<sup>2</sup> La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

<sup>a</sup> La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

<sup>b</sup> La apoplejía incluye los términos preferentes «apoplejía hemorrágica», «apoplejía isquémica», «accidente cerebrovascular» y «apoplejía en evolución».

<sup>c</sup> Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia arterial», «tromboflebitis», «trombosis» y «trombosis venosa en miembro».

<sup>d</sup> La trombosis en el acceso vascular para diálisis incluye todas las reacciones adversas de la Consulta MedDRA de Amgen (AMQ) «Trombosis en el acceso vascular para diálisis».

<sup>e</sup> La reacción adversa Rash/eritema incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash macular», «rash generalizado», «eritema».

#### *Pacientes con cáncer*

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de ocho estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de Aranesp con un total de 4.630 pacientes (Aranesp 2.888, placebo 1.742). Los pacientes con tumores sólidos (p. ej., en cáncer de pulmón, de mama, de colon y de ovarios) y malignidades linfoides (p. ej., linfoma, mieloma múltiple) fueron incluidos en los estudios clínicos.

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y	Incidencia	Reacción adversa
-----------------------------	------------	------------------



órgano de MedDRA		
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente <sup>1</sup>	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos <sup>b</sup> , incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema <sup>c</sup>
	Desconocida <sup>2</sup>	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel,
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Edema <sup>d</sup>
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección <sup>e</sup>
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>1</sup> Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fueron determinadas con el principio «Regla de tres».

<sup>2</sup> La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles. Fuente: se incluyen 8 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

<sup>a</sup> La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

<sup>b</sup> Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia», «trombosis», «trombosis venosa profunda», «trombosis en la vena yugular», «trombosis venosa», «trombosis arterial», «trombosis venosa pélvica», «embolia periférica» y «embolia pulmonar», así como «trombosis en un dispositivo médico», dentro del SOC «Problemas relativos a productos».

<sup>c</sup> Las reacciones adversas rash incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash generalizado», «rash papular», «eritema», «rash exfoliativo», «rash maculopapular» y «rash vesicular», así como «rash pustular» dentro del SOC «Infecciones e infestaciones».

<sup>d</sup> Edema: incluye los términos preferentes «edema periférico», «edema», «edema generalizado», «edema debido a enfermedad cardíaca» y «edema de cara».

<sup>e</sup> Dolor en el lugar de la inyección incluye los términos preferentes «dolor en la zona de inyección», «dolor en el lugar de aplicación», «dolor en la localización de un catéter», «dolor

en la localización de una infusión» y «dolor en la zona de vasopunción».

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pacientes con insuficiencia renal crónica*

La apoplejía se reportó como frecuente en pacientes con IRC en *TREAT*.

En casos aislados, el anticuerpo neutralizante antiertropoyetina mediado por aplasia pura de células rojas (APCR) asociada con la terapia de Aranesp ha sido reportado principalmente entre pacientes con IRC tratada de forma subcutánea. Si se llega a diagnosticar APCR, se debe discontinuar la terapia con Aranesp y los pacientes no deben comenzar con otra proteína eritropoyética recombinante.

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con IRC. Las reacciones de hipersensibilidad también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado, en la experiencia poscomercialización, reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa. La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con IRC.



En los datos poscomercialización se han notificado eventos de trombosis del acceso vascular (como complicación de acceso vascular, trombosis de fístula arteriovenosa, trombosis del injerto, trombosis de una derivación, complicación en la zona de la fístula arteriovenosa, etc.) en pacientes con IRC sometidos a diálisis. La frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

#### *Pacientes con cáncer*

La hipertensión se ha observado en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se evaluó según los datos de ensayos clínicos como común en pacientes con cáncer y también fue común en los grupos de placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad también fueron muy comunes en los grupos de placebo. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron comunes en los grupos de placebo.

#### Interacciones:

Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

Vía de administración: Subcutánea o Intravenosa

#### Dosificación y grupo etario:

##### Posología y forma de administración

El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas.

#### Posología

##### *Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica*

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Aranesp debe administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.



Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para garantizar la utilización de la dosis eficaz más baja autorizada de Aranesp que permita proporcionar control adecuado de los síntomas de anemia y el mantenimiento de concentraciones de hemoglobina menores o iguales a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con una respuesta pobre de la hemoglobina a Aranesp, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

El tratamiento con Aranesp se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

*Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica*

*Fase de corrección:*

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis también pueden administrarse las siguientes dosis iniciales en una inyección única por vía subcutánea: 0,75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas ó 1,5 µg/kg una vez al mes.

Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dL (0,6 mmol/L) en cuatro semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada cuatro semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continua aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%.

En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

*Fase de mantenimiento:*

En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp como una



inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa administrada una vez cada dos semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina. Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1,25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%.

En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes apropiados de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con *r-HuEPO* una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{semana}$ ) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de *r-HuEPO* (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrado cada dos semanas ( $\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$ ) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de *r-HuEPO* administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de *r-HuEPO* por Aranesp se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

*Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer*  
Aranesp debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina  $\leq 10$  g/dL (6,2 mmol/L)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante



se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada es de 500 µg (6,75 µg/kg) administrados una vez cada tres semanas, o bien una dosis de 2,25 µg/kg de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de nueve semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp se suspenderá aproximadamente cuatro semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500 µg, 300 µg y 150 µg.

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8,1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7,5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa. Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50%.

#### Método de administración

Aranesp se administra de forma subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología.

Rotar las zonas de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en la zona de la inyección. Aranesp se entrega listo para su uso en una jeringa prellenada. Las instrucciones de uso, manejo y eliminación se encuentran en la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

#### Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse o administrarse en infusión con otros medicamentos.

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica. Uso institucional.

**Solicitud:** El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020010988 emitido mediante Acta No. 05 de 2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.14, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 4 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20201223586
- Información para prescribir Revisión 4 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20201223586

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**2020 SEMNNIMB segunda parte, numeral 3.6.14, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:**

**Composición:**

**Cada jeringa prellenada con 0.5 mL de solución contiene 100 mcg de darbepoetina alfa**

**Forma farmacéutica: Solución inyectable**

**Indicaciones:**

**Tratamiento de la anemia sintomática asociada a insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos**

**Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con cáncer con patologías malignas no mieloides tratados con quimioterapia.**

**Contraindicaciones:**

**Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.  
Hipertensión mal controlada.**

**Precauciones y advertencias:**

**General**

**Para mejorar la trazabilidad de los ESAs, el nombre comercial del agente estimulante de la eritropoyesis administrado debe ser claramente anotado (o hacerlo constar) en la historia clínica del paciente.**

**Se debe controlar la presión arterial de todos los pacientes, especialmente al inicio del tratamiento con Aranesp. Si fuera difícil controlar la presión arterial mediante la instauración de medidas apropiadas, la hemoglobina puede reducirse disminuyendo o interrumpiendo la dosis de Aranesp. En pacientes con IRC tratados con Aranesp, se han observado casos de hipertensión grave, incluyendo crisis hipertensiva, encefalopatía hipertensiva y convulsiones.**

**Con objeto de asegurar una eritropoyesis efectiva, se deben determinar los niveles de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, pudiendo ser necesario un tratamiento con suplemento de hierro.**

**La falta de respuesta al tratamiento con Aranesp debe investigarse para conocer sus causas.**

**Deficiencias de hierro, ácido fólico o de vitamina B12 reducen la efectividad de los ESAs y, por lo tanto, deben corregirse. Las infecciones intercurrentes, los episodios inflamatorios o traumáticos, las hemorragias ocultas, la hemólisis, la toxicidad grave por aluminio, las enfermedades hematológicas subyacentes o la fibrosis de médula ósea pueden comprometer también la respuesta eritropoyética. Se debe considerar la realización de un recuento de reticulocitos como parte de la evaluación. Si se han excluido las causas comunes de falta de respuesta, y el paciente presenta reticulocitopenia, se debe considerar la realización de un examen de la médula ósea.**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Si la biopsia de la médula ósea es compatible con la aplasia pura de células rojas (APCR), se realizará un test de anticuerpos anti-eritropoyetina.**

**Se han notificado casos de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al tratamiento con epoetinas, incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales. Se han observado casos más graves con epoetinas de acción prolongada.**

**En el momento de la prescripción se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y monitorizar atentamente las reacciones cutáneas.**

**Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, se debe retirar Aranesp inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha experimentado una reacción cutánea grave como el SSJ o la NET debido al uso de Aranesp, no se debe reiniciar el tratamiento con Aranesp en este paciente en ningún momento.**

**Se han descrito casos de aplasia pura de células rojas causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina, asociados con ESAs, incluyendo Aranesp. La mayoría de los casos han sido notificados en pacientes con IRC tratados por vía subcutánea. Se ha observado que estos anticuerpos presentan reacciones cruzadas con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Aranesp (ver Reacciones Adversas).**

**Una reducción paradójica en la concentración de hemoglobina y el desarrollo de anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería conllevar una interrupción del tratamiento con epoetina y la realización de un test de anticuerpos de anti-eritropoyetina.**

**Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando las epoetinas se usan de forma concomitante. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a hepatitis C.**

**La enfermedad hepática activa fue un criterio de exclusión en todos los estudios de Aranesp, por lo que no se tienen datos disponibles de pacientes con la función hepática alterada. Como se cree que el hígado es la principal vía de eliminación de darbepoetina alfa y *r-HuEPO*, Aranesp se administrará con precaución en pacientes con enfermedad hepática.**

**Aranesp debe utilizarse con precaución en pacientes con anemia de células falciformes.**

**El uso indebido de Aranesp en personas sanas puede producir un aumento excesivo del volumen de la masa globular. Ello puede asociarse a complicaciones del sistema cardiovascular que pueden llegar a tener consecuencias fatales.**

**La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.**

**Aranesp se debe utilizar con precaución en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Aranesp.**

**El riesgo notificado de eventos vasculares trombóticos (EVT) debe sopesarse detenidamente frente a los beneficios que se obtendrán del tratamiento con**



darbepoetina alfa, especialmente en el caso de pacientes que presenten factores de riesgo de EVT, incluyendo obesidad o antecedentes de EVT (p. ej., trombosis venosaprofunda, embolia pulmonar o accidente cerebrovascular).

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es fundamentalmente “libre de sodio”.

#### **Pacientes con insuficiencia renal crónica**

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección Posología y forma de administración.

En ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte, de aparición de eventos cardiovasculares graves o eventos cerebrovasculares, incluyendo apoplejía y trombosis de los accesos vasculares cuando se administraron *ESAs* con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que dosis altas acumuladas de epoetina podrían asociarse con mayor riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares serios. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetina, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

El tratamiento con suplemento de hierro está recomendado para todos los pacientes cuyos niveles de ferritina séricos sean inferiores a 100 mcg/L o cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20%.

Los niveles séricos de potasio deben vigilarse regularmente durante el tratamiento con Aranesp.

Se ha reportado elevación de los niveles de potasio en algunos pacientes tratados con Aranesp, aunque no se ha establecido una relación de causalidad. Si se observaran niveles de potasio altos o una elevación de los mismos debería considerarse la suspensión del tratamiento con Aranesp hasta que dichos niveles sean corregidos.

#### **Pacientes con cáncer**

##### **Efecto sobre el crecimiento del tumor**

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina pueden ser expresados en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como ocurre con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación que las epoetinas puedan estimular el crecimiento de tumores. En diversos ensayos clínicos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o reduzcan el riesgo de progresión tumoral en pacientes con anemia asociada a cáncer.

En ensayos clínicos controlados, el uso de Aranesp y otros *ESAs* ha mostrado:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- reducción del tiempo hasta la progresión del tumor en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dL (8,7 mmol/L). El uso de *ESAs* no está indicado en esta población de pacientes.
- supervivencia global reducida y aumento del número de muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).
- incremento del riesgo de muerte cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con neoplasia maligna activa que no recibían quimioterapia ni radioterapia. El uso de *ESAs* no está indicado en esta población de pacientes.
- incremento del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o muerte en un 9% en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento habitual, según lo observado en un análisis primario e incremento del riesgo en un 15% no descartable estadísticamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo quimioterapia, cuando el objetivo de la administración era conseguir un intervalo de concentración de hemoglobina de entre 10 y 12 g/dL (de 6,2 a 7,5 mmol/L).
- no inferioridad de la darbepoetina alfa frente a placebo en lo que respecta a la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio avanzado que recibían quimioterapia, cuando se administraba para conseguir un nivel de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L).

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará con base en la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente y teniendo en cuenta el contexto clínico específico.

Los factores que deben considerarse en esta evaluación son el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la expectativa de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la preferencia del paciente.

En pacientes con tumores sólidos o patologías linfoproliferativas, si los valores de hemoglobina superan los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se seguirá el ajuste de dosis descrito en la sección Posología y forma de administración con objeto de minimizar el riesgo potencial de accidentes tromboembólicos. El recuento de plaquetas y los niveles de hemoglobina también deberán monitorizarse periódicamente.

#### Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con Aranesp en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posparto.

No se detectó alteración en la fertilidad.

Debe tenerse precaución a la hora de prescribirlo a mujeres embarazadas.

##### Lactancia



Se desconoce si Aranesp se excreta en la leche materna humana. No puede descartarse un riesgo para el lactante. Se debe tomar una decisión respecto de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia de Aranesp teniendo en cuenta el beneficio de amamantar al niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aranesp no tiene influencia significativa sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria.

#### Reacciones adversas:

##### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas identificadas y asociadas con Aranesp son hipertensión, apoplejía, eventos tromboembólicos, convulsiones, reacciones alérgicas, rash/eritema y aplasia pura de células rojas (APCR); ver Advertencias y precauciones.

El dolor en la zona de inyección se reportó como atribuible al tratamiento en los estudios donde Aranesp fue administrado con inyección subcutánea. La molestia en la zona de la inyección fue generalmente leve y transitoria en su naturaleza y ocurrió predominantemente luego de la primera inyección.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La incidencia de reacciones adversas se detalla a continuación según clasificación por sistema y por órgano, y frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ) y desconocida (no se puede estimar con la información disponible).

Los datos se presentan de forma separada para la IRC y los pacientes con cáncer que reflejan los perfiles diferentes de reacciones adversas en estas poblaciones.

#### Pacientes con insuficiencia renal crónica

Los datos presentados de ensayos controlados incluyen 1.357 pacientes de los cuales 766 fueron tratados con Aranesp y 591 con *r-HuEPO*. En el grupo tratado con Aranesp, el 83% de los pacientes estaban recibiendo diálisis y el 17% no estaban recibiendo diálisis. La apoplejía fue identificada como una reacción adversa en un estudio clínico adicional (*TREAT*).

La incidencia de reacciones adversas de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización es la siguiente:



Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Incidencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Desconocida <sup>2*</sup>	Aplasia Pura de Células Rojas
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente*	Hipersensibilidad <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Apoplejía <sup>b</sup>
	Poco frecuente <sup>1*</sup>	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Muy frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Eventos tromboembólicos <sup>c</sup>
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Trombosis en el acceso vascular para diálisis <sup>d</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Rash/eritema <sup>e</sup>
	Desconocida <sup>2</sup>	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fuente: se incluyen 5 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con tratamiento activo, excepto en el caso de la apoplejía, que se identificó como reacción adversa en el estudio TREAT.

<sup>1</sup> Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fue determinada utilizando 'Regla de tres'.

<sup>2</sup> La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles.

<sup>a</sup> La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

<sup>b</sup> La apoplejía incluye los términos preferentes «apoplejía hemorrágica», «apoplejía isquémica», «accidente cerebrovascular» y «apoplejía en evolución».

<sup>c</sup> Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia arterial», «tromboflebitis», «trombosis» y «trombosis venosa en miembro».

<sup>d</sup> La trombosis en el acceso vascular para diálisis incluye todas las reacciones adversas de la Consulta MedDRA de Amgen (AMQ) «Trombosis en el acceso vascular para diálisis».

<sup>e</sup> La reacción adversa Rash/eritema incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash macular», «rash generalizado», «eritema».

#### Pacientes con cáncer

Las reacciones adversas se determinaron sobre la base de datos agrupados de ocho estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de Aranesp con un total de 4.630 pacientes (Aranesp 2.888, placebo 1.742). Los pacientes con tumores sólidos (p. ej., en cáncer de pulmón, de mama, de colon y de ovarios) y malignidades linfoides (p. ej., linfoma, mieloma múltiple) fueron incluidos en los estudios clínicos.

La incidencia de las reacciones adversas de los estudios clínicos controlados y la experiencia poscomercialización es la siguiente:

Clasificación por sistema y	Incidencia	Reacción adversa
-----------------------------	------------	------------------



órgano de MedDRA		
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuente	Hipersensibilidad <sup>a</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente <sup>1</sup>	Convulsiones
Trastornos cardiacos	Frecuente	Hipertensión
Trastornos vasculares	Frecuente	Eventos tromboembólicos <sup>b</sup> , incluida la embolia pulmonar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Rash/eritema <sup>c</sup>
	Desconocida <sup>2</sup>	SSJ/NET, eritema multiforme, ampollas, reacción descamativa de la piel,
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuente	Edema <sup>d</sup>
	Frecuente	Dolor en el sitio de inyección <sup>e</sup>
	Poco frecuente <sup>1</sup>	Hematoma en el lugar de la inyección Hemorragia en el lugar de la inyección

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<sup>1</sup> Reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización. De acuerdo con el documento *Guideline on Summary of Product Characteristics* (versión 2, septiembre de 2009), la frecuencia de las reacciones adversas identificadas en la etapa de poscomercialización fueron determinadas con el principio «Regla de tres».

<sup>2</sup> La frecuencia no puede estimarse con los datos disponibles. Fuente: se incluyen 8 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo.

<sup>a</sup> La hipersensibilidad incluye todos los eventos de la SMQ (Consulta Normalizada MedDRA) «Hipersensibilidad».

<sup>b</sup> Los eventos tromboembólicos incluyen los términos preferentes «embolia», «trombosis», «trombosis venosa profunda», «trombosis en la vena yugular», «trombosis venosa», «trombosis arterial», «trombosis venosa pélvica», «embolia periférica» y «embolia pulmonar», así como «trombosis en un dispositivo médico», dentro del SOC «Problemas relativos a productos».

<sup>c</sup> Las reacciones adversas rash incluye los términos preferentes «rash», «rash prurítico», «rash generalizado», «rash papular», «eritema», «rash exfoliativo», «rash maculopapular» y «rash vesicular», así como «rash pustular» dentro del SOC «Infecciones e infestaciones».

<sup>d</sup> Edema: incluye los términos preferentes «edema periférico», «edema», «edema generalizado», «edema debido a enfermedad cardíaca» y «edema de cara».

<sup>e</sup> Dolor en el lugar de la inyección incluye los términos preferentes «dolor en la zona de inyección», «dolor en el lugar de aplicación», «dolor en la localización de un catéter», «dolor

en la localización de una infusión» y «dolor en la zona de vasopunción».

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Pacientes con insuficiencia renal crónica

La apoplejía se reportó como frecuente en pacientes con IRC en *TREAT*.

En casos aislados, el anticuerpo neutralizante antiertropoyetina mediado por aplasia pura de células rojas (APCR) asociada con la terapia de Aranesp ha sido reportado principalmente entre pacientes con IRC tratada de forma subcutánea. Si se llega a diagnosticar APCR, se debe discontinuar la terapia con Aranesp y los pacientes no deben comenzar con otra proteína eritropoyética recombinante.

La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con IRC. Las reacciones de hipersensibilidad también se notificaron como muy frecuentes en los grupos placebo. Se han notificado, en la experiencia poscomercialización, reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa. La frecuencia se evalúa de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con IRC.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los datos poscomercialización se han notificado eventos de trombosis del acceso vascular (como complicación de acceso vascular, trombosis de fístula arteriovenosa, trombosis del injerto, trombosis de una derivación, complicación en la zona de la fístula arteriovenosa, etc.) en pacientes con IRC sometidos a diálisis. La frecuencia se estimó como poco frecuente a partir de los datos del ensayo clínico.

#### **Pacientes con cáncer**

La hipertensión se ha observado en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se evaluó según los datos de ensayos clínicos como común en pacientes con cáncer y también fue común en los grupos de placebo.

Las reacciones de hipersensibilidad se observaron en pacientes con cáncer en la experiencia poscomercialización. La frecuencia de todas las reacciones de hipersensibilidad se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como muy frecuente en pacientes con cáncer. Las reacciones de hipersensibilidad también fueron muy comunes en los grupos de placebo. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad serias que incluyeron reacción anafiláctica, angioedema, broncoespasmo alérgico, rash cutáneo y urticaria asociados con darbepoetina alfa.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales pueden ser mortales o potencialmente mortales.

Las convulsiones se han reportado en pacientes que reciben darbepoetina alfa en la experiencia poscomercialización. La frecuencia se estimó a partir de los datos de ensayos clínicos como poco comunes en pacientes con cáncer. Las convulsiones fueron comunes en los grupos de placebo.

#### **Interacciones:**

Los resultados clínicos hasta la fecha no indican ninguna interacción de darbepoetina alfa con otras sustancias. Sin embargo, existe una interacción potencial con sustancias que se unen a los glóbulos rojos, por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus. Si se administra Aranesp concomitantemente con cualquiera de estos tratamientos, los niveles de estas sustancias en sangre deberán monitorizarse y sus dosis ajustarse a medida que la hemoglobina aumente.

**Vía de administración: Subcutánea o Intravenosa**

**Dosificación y grupo etario:**

**Posología y forma de administración**

El tratamiento con Aranesp debe iniciarlo un médico con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas.

**Posología**

**Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica**

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Aranesp debe administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con el objeto de aumentar la



concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para garantizar la utilización de la dosis eficaz más baja autorizada de Aranesp que permita proporcionar control adecuado de los síntomas de anemia y el mantenimiento de concentraciones de hemoglobina menores o iguales a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Debe tenerse precaución cuando se aumenta la dosis de Aranesp en pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con una respuesta pobre de la hemoglobina a Aranesp, deberán considerarse otras explicaciones para dicha respuesta.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deben evitarse aumentos de hemoglobina superiores a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones proporcionadas.

El tratamiento con Aranesp se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

#### Pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

##### Fase de corrección:

La dosis inicial tanto por vía subcutánea como intravenosa es de 0,45 µg/kg de peso corporal administrada en una única inyección semanal. Por otra parte, en pacientes no sometidos a diálisis también pueden administrarse las siguientes dosis iniciales en una inyección única por vía subcutánea: 0,75 µg/kg como inyección única una vez cada dos semanas ó 1,5 µg/kg una vez al mes.

Si el aumento de la hemoglobina fuera inadecuado (menos de 1 g/dL (0,6 mmol/L) en cuatro semanas) la dosis se aumentará en aproximadamente un 25%. La dosis no se aumentará más frecuentemente de una vez cada cuatro semanas.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de cuatro semanas, la dosis se debe reducir aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se debe evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%.

En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

La hemoglobina se medirá cada una o dos semanas hasta que se estabilice. Posteriormente, la hemoglobina se medirá a intervalos de tiempo más amplios.

##### Fase de mantenimiento:

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes sometidos a diálisis, Aranesp se puede administrar como inyección única una vez cada semana o cada dos semanas. Los pacientes en diálisis que cambien de la administración de Aranesp una vez a la semana a una vez cada dos semanas, deberán recibir inicialmente una dosis equivalente al doble de la dosis semanal previa.

En pacientes no sometidos a diálisis, se puede continuar administrando Aranesp como una inyección única una vez cada semana o una vez cada dos semanas o una vez al mes. En los pacientes tratados con Aranesp una vez cada dos semanas, después de que los niveles objetivo de hemoglobina se han alcanzado, Aranesp puede ser entonces administrado por vía subcutánea una vez al mes utilizando una dosis inicial igual a dos veces la dosis previa administrada una vez cada dos semanas.

La dosis se titulará según sea necesario para mantener los niveles objetivo de hemoglobina.

Si fuera necesario ajustar la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina, se recomienda ajustar la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el aumento de la hemoglobina es superior a los 2 g/dL (1,25 mmol/L) en cuatro semanas, reducir la dosis aproximadamente un 25%, dependiendo del índice de aumento de la hemoglobina. Si la hemoglobina rebasa los 12 g/dL (7,5 mmol/L), se deberá evaluar la necesidad de reducir la dosis. Si el nivel de hemoglobina continúa aumentando, la dosis debe reducirse aproximadamente en un 25%.

En caso de que el nivel de hemoglobina continúe aumentando tras una reducción de la dosis, debe interrumpirse temporalmente el tratamiento hasta que los niveles de hemoglobina empiecen a disminuir, momento en el que se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Después de un ajuste de la dosis o del esquema de administración, se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas. Los cambios de dosis durante la fase de mantenimiento del tratamiento se realizarán dejando intervalos mínimos de dos semanas.

Cuando se cambie la vía de administración se mantendrá la misma dosis y se controlará la hemoglobina cada una o dos semanas de manera que se puedan hacer los ajustes apropiados de la dosis para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Ensayos clínicos han demostrado que los pacientes adultos tratados con *r-HuEPO* una, dos o tres veces a la semana pueden cambiar a Aranesp una vez a la semana o una vez cada dos semanas. La dosis semanal inicial de Aranesp ( $\mu\text{g}/\text{semana}$ ) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis semanal total de *r-HuEPO* (IU/semana). La dosis inicial de Aranesp administrado cada dos semanas ( $\mu\text{g}/\text{cada dos semanas}$ ) puede calcularse dividiendo entre 200 la dosis total acumulada de *r-HuEPO* administrada durante un periodo de dos semanas. Debido a la variabilidad individual, la dosis se titulará a la dosis óptima para cada paciente. Cuando se haga la sustitución de *r-HuEPO* por Aranesp se monitorizará la hemoglobina cada una o dos semanas y se mantendrá la vía de administración.

**Tratamiento de la anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer**



Aranesp debe administrarse por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina  $\leq 10$  g/dL (6,2 mmol/L)) con el objeto de aumentar la concentración de hemoglobina a no más de 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el género y el grado de enfermedad; por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

Debido a la variabilidad intra-paciente, en ciertas ocasiones se pueden observar para un paciente valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante el ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dL (6,2 mmol/L) y 12 g/dL (7,5 mmol/L). El nivel de hemoglobina no debe mantenerse de forma continuada por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando la concentración de hemoglobina sea superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

La dosis inicial recomendada es de 500  $\mu\text{g}$  (6,75  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) administrados una vez cada tres semanas, o bien una dosis de 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal administrada una vez a la semana. En el caso de que la respuesta clínica del paciente (fatiga, respuesta de hemoglobina) sea inadecuada después de nueve semanas, puede no ser efectivo continuar el tratamiento.

El tratamiento con Aranesp se suspenderá aproximadamente cuatro semanas después de terminada la quimioterapia.

Una vez alcanzado el objetivo terapéutico para el paciente, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50% para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Aranesp que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para controlar los síntomas de la anemia. Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis entre 500  $\mu\text{g}$ , 300  $\mu\text{g}$  y 150  $\mu\text{g}$ .

Se debe monitorizar muy de cerca a los pacientes, ya que si se observan valores de hemoglobina por encima de 12 g/dL (7,5 mmol/L) se debe reducir la dosis aproximadamente entre el 25% y el 50%. Si los niveles de hemoglobina superan los 13 g/dL (8,1 mmol/L) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Aranesp. Una vez que los niveles de hemoglobina hayan disminuido hasta 12 g/dL (7,5 mmol/L) o por debajo de este valor, se reiniciará el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25% inferior a la dosis previa.

Si el incremento de hemoglobina es mayor de 2 g/dL (1,25 mmol/L) en un periodo de 4 semanas, se debe reducir la dosis entre el 25% y el 50%.

#### Método de administración

Aranesp se administra de forma subcutánea o intravenosa, tal como se describe en la posología.

Rotar las zonas de inyección e inyectar lentamente para evitar molestias en la zona de la inyección. Aranesp se entrega listo para su uso en una jeringa prellenada. Las instrucciones de uso, manejo y eliminación se encuentran en la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

#### Incompatibilidades

En ausencia de estudios de incompatibilidad, este producto medicinal no debe mezclarse o administrarse en infusión con otros medicamentos.

Acta No. 06 de 2021 SEMNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Condición de venta: Venta bajo fórmula médica. Uso institucional.**

**Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10, literal b**

**Así mismo, recomienda aprobar el inserto Versión 4 de octubre de 2020 y la información para prescribir Revisión 4 de octubre de 2020, allegado mediante radicado No. 20201225004.**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR de Colombia versión 1.0 del producto Aranesp. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.**

**3.6.17 : BENEFIX® 250 U.I.**

Expediente : 19904610  
Radicado : 20191184521 / 20201197453 / 20201218350  
Fecha : 23/11/2020  
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:

Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, Nonacog Alfa) 250 UI

Forma farmacéutica: polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones

Indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias

Hipersensibilidad

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico ad ecuado, que puede incluir tratamiento para choque.

Si alguno de los síntomas descritos ocurre, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

#### Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

#### Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

#### Acontecimientos cardiovasculares

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



**Síndrome nefrótico**

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

**Embarazo.**

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

**Lactancia.**

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

**Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.**

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

**Reacciones adversas**

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Tabla de reacciones adversas				
Grupo de órganos y sistemas	Muy común ◆1/10	Común <1/10 ◆1/100 <sup>a</sup>	Poco común ◆1/1000 <sup>a</sup> <1/100	Frecuencia desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e			Celulitis en el sitio de inyección <sup>k</sup>	
Sistema linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX <sup>c</sup>		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad <sup>d</sup>		Reacción anafiláctica <sup>o</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza <sup>h</sup>	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual <sup>l</sup>	
Trastornos cardiacos			Taquicardia <sup>m</sup>	
Trastornos vasculares		Flebitis, hipotensión <sup>e</sup> , rubefacción <sup>f</sup>		Síndrome de la vena cava superior <sup>n,p</sup> , trombosis venosa profunda <sup>o</sup> , trombosis <sup>o</sup> , tromboflebitis <sup>o</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos <sup>b</sup>		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción <sup>g</sup> , urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal <sup>n</sup>	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho <sup>h</sup> , reacción en el sitio de infusión <sup>l</sup> , dolor en el sitio de infusión <sup>l</sup>	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada <sup>o</sup>

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pruebas auxiliares	Recuperación inadecuada de factor IX <sup>a,q</sup>
<sup>a</sup> Incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis <sup>b</sup> Incluyendo tos productiva <sup>c</sup> Formación transitoria de inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación <sup>d</sup> Incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea y laringoespasmo <sup>e</sup> Incluyendo disminución de la presión arterial <sup>f</sup> Incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia <sup>g</sup> Incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular <sup>h</sup> Incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho <sup>i</sup> Incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión <sup>j</sup> Incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión <sup>k</sup> Incluyendo celulitis <sup>l</sup> Incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa <sup>m</sup> Incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal <sup>n</sup> Se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFIX® para tratar un episodio hemorrágico. <sup>o</sup> RAM identificado en post comercialización <sup>p</sup> Síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFIX® por infusión continua a través de un catéter venoso central <sup>q</sup> Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1	

### Desarrollo de inhibidores.

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix® (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix® sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

### Interacciones

No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

### Vía de administración

Intravenosa

### Dosificación y grupo etario

#### Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.



El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes mayores 15 años de edad.

En pacientes mayores de 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,4 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
<b>Menor</b> Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
<b>Moderada</b> Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
<b>Severa</b> Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



## Dosis para Profilaxis

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ::2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana (ver la sección 5.1)

Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

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. 2020010277 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.8, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191184521
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191184521

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.6.8, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

**Composición:**

Cada vial contiene Factor IX de coagulación recombinante (rFIX, nonacog alfa) 250 UI

**Forma farmacéutica:** polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

**Indicaciones:**

Indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

**Contraindicaciones:**

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

#### Precauciones y advertencias:

##### Hipersensibilidad

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico ad ecuado, que puede incluir tratamiento para choque.

Si alguno de los síntomas descritos ocurre, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

##### Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

##### Trombosis

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo, II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

#### **Acontecimientos cardiovasculares**

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

#### **Síndrome nefrótico**

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

#### **Embarazo.**

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX®. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

#### **Lactancia.**

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto, BeneFIX® debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

#### **Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.**

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX® no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

#### **Reacciones adversas**

Acta No. 06 de 2021 SEMNMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Tabla de reacciones adversas				
Grupo de órganos y sistemas	Muy común ≥1/10	Común <1/10	Poco común 1/1000 <1/100	Frecuencia desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e			Celulitis en el sitio de inyección k	
Sistema linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX c		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad d		Reacción anafiláctica o
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza a	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual l	
Trastornos cardíacos			Taquicardia m	
Trastornos vasculares		Flebitis, hipotensión c, rubefacción f		Síndrome de la vena cava superior n,p, trombosis venosa profunda o, trombosis o, tromboflebitis o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales y	Tos b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción g, urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal n	
Trastornos generales y en el sitio de administración de	Pirexia	Molestia en el pecho b, reacción en el sitio de infusión l, dolor en el sitio de infusión i	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada o
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX n,q

<sup>a</sup> Incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis  
<sup>b</sup> Incluyendo tos productiva  
<sup>c</sup> Formación transitoria de inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación  
<sup>d</sup> Incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea y laringoespasmo  
<sup>e</sup> Incluyendo disminución de la presión arterial  
<sup>f</sup> Incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia  
<sup>g</sup> Incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular  
<sup>h</sup> Incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho  
<sup>i</sup> Incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión j  
<sup>j</sup> Incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión k  
<sup>k</sup> Incluyendo celulitis  
<sup>l</sup> Incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa  
<sup>m</sup> Incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal  
<sup>n</sup> Se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFIX® para tratar un episodio hemorrágico.  
<sup>o</sup> RAM identificado en post comercialización  
<sup>p</sup> Síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFIX® por infusión continua a través de un catéter venoso central  
<sup>q</sup> Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1

## Desarrollo de inhibidores.

**Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).**

Uno de 65 pacientes de BeneFix® (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix® sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.



De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

#### Interacciones:

No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

Vía de administración: Intravenosa

#### Dosificación y grupo etario:

##### Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

**Pacientes mayores de 15 años de edad.**

En pacientes mayores de 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en  $0,8 \pm 0,2$  (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:



$$\text{número de UI de factor IX requeridas} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{incremento deseado de factor IX (\% o UI/dL)} \times 1,2 \text{ (UI/kg por UI/dL)}^*$$

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

### Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en  $0,7 \pm 0,3$  (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

$$\text{número de UI de factor IX requeridas} = \text{Peso corporal (kg)} \times \text{incremento deseado de factor IX (\% o UI/dL)} \times 1,4 \text{ (UI/kg por UI/dL)}^*$$

\*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

### Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
<b>Menor</b> Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
<b>Moderada</b> Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
<b>Severa</b> Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

### Dosis para Profilaxis

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

### Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C ::2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana.

### Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera



diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

**Condición de venta: Venta con fórmula médica**

**Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10**

Así mismo, recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20191184521

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 9.1 del producto BENEFIX. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**3.6.18 : ALBUREX 25/50ML**

Expediente : 19947670  
Radicado : 20201238378  
Fecha : 11/12/2020  
Interesado : CSL Behring Colombia, S.A.S.

Composición:

Cada 1 litro contiene proteína plasmática con al menos un 96% de albúmina humana 250,0 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Restablecimiento y mantenimiento del volumen circulatorio, cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado.

La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente y estará basada en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Si existen sospechas de reacciones alérgicas o anafilácticas, se debe suspender de inmediato la perfusión. En caso de shock, el tratamiento a implementar debe ajustarse a las normas estándar vigentes para el shock. La albúmina debe usarse con precaución en los casos en que la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- la insuficiencia cardíaca descompensada,
- la hipertensión,
- las varices esofágicas
- el edema pulmonar,
- la diátesis hemorrágica,
- la anemia grave,
- la anuria renal o postrenal.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las soluciones de 250g/l de albúmina humana contienen cantidades relativamente bajas de electrolitos en relación con las soluciones de 40/50 g/l de albúmina humana. Cuando se administre albúmina, debe controlarse el balance electrolítico del paciente y en caso necesario o tomar las medidas adecuadas para restablecer o mantener el equilibrio del mismo.

Cuando sea necesario reponer volúmenes comparativamente grandes, se deberá controlar la coagulación y el hematocrito. Es necesario garantizar la sustitución adecuada de otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Si la dosis y la velocidad de perfusión no se han ajustado a la situación circulatoria del paciente puede producirse hipervolemia. Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea, ingurgitación yugular) o aumento de la tensión arterial, incremento de la presión venosa y edema pulmonar, debe interrumpirse la perfusión de inmediato.

#### Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para comprobar la ausencia de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos eficaces en el proceso de fabricación para eliminar o inactivar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es válido para virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

No hay informes de transmisiones de virus demostradas con albúmina fabricada de acuerdo con las especificaciones de Farmacopea Europea por los procesos establecidos.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Alburex 250 g/l a un paciente, se deje constancia del nombre y el número de lote para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

#### Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Raramente pueden aparecer reacciones leves como, por ejemplo, sofoco, urticaria, fiebre y náuseas. Normalmente, estas reacciones remiten rápidamente al disminuir la velocidad de perfusión o al detener la perfusión. Muy raramente pueden aparecer reacciones alérgicas graves como el shock anafiláctico.

En estos casos, la perfusión debe interrumpirse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla resumen siguiente presenta las reacciones adversas que se han observado con Albúmina Humana Behring 20% durante la fase de postcomercialización, según el sistema de clasificación de órganos MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Como el informar de reacciones adversas una vez comercializado el medicamento es un acto voluntario y se desconoce el tamaño de la población de pacientes, no se puede calcular



la frecuencia de dichas reacciones. Por esta razón se utiliza el término “desconocida” como categorías de frecuencia, ya que no se puede calcular con los datos disponibles.

MedDRA Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia y shock)	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Desconocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sofoco, urticaria	Desconocida
Trastornos generales y en el sitio de administración	Fiebre	Desconocida

#### Interacciones

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos

#### Vía de administración

IV – Intravenosa

#### Dosificación y grupo etario

La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse a las necesidades del paciente.

#### Posología

La dosis necesaria depende del peso del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de líquidos y proteínas. La dosis necesaria se basará en la medición del volumen circulante y no en la determinación de los niveles plasmáticos de albúmina. Cuando se administra albúmina humana, la situación hemodinámica del paciente debe ser valorada regularmente. Esto puede incluir:

- la tensión arterial y la frecuencia cardíaca
- la presión venosa central
- la presión de enclavamiento arterial pulmonar
- la diuresis
- los electrolitos
- el hematocrito o la hemoglobina. Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) se ajustará a los requisitos individuales del paciente.

#### Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por vía intravenosa o también se puede diluir en una solución isotónica (por ejemplo, solución de glucosa al 5% o de cloruro sódico al 0,9%). La velocidad de perfusión debe ajustarse a las circunstancias concretas de cada caso y a la indicación.

En la plasmaféresis, la velocidad de perfusión debe ajustarse a la velocidad de recambio.

#### Condición de venta

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201238378

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201238378

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y laboratorio de Productos Biológicos, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

### 3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

#### 3.7.1. MEDICAMENTOS CON PRINCIPIO ACTIVO SOLAMENTE HIERRO

Radicado : 20201192645  
Fecha : 20/10/2020  
Interesado : Exeltis S.A.S.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora informar si los medicamentos, con el único principio activo hierro, en nuestro caso complejo de hidróxido de hierro polimaltosado 3,6g/100 mL (equivale a 1g hierro/100mL) aprobada mediante evaluación farmacológica con indicación específica: "PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN CUALQUIER ETAPA DE LA VIDA. SUPLEMENTO DURANTE LA LACTANCIA Y EL EMBARAZO". deben ser o no incluidos dentro del llamado a revisión de oficio para medicamentos multivitamínicos en gestantes teniendo en cuenta lo siguiente:

1. No son preparados multivitamínicos, por cuanto sólo incluyen hierro.
2. Tienen una indicación específica aprobada mediante evaluación farmacológica: "PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO EN CUALQUIER ETAPA DE LA VIDA. SUPLEMENTO DURANTE LA LACTANCIA Y EL EMBARAZO"
3. La condición de venta es con fórmula médica
4. El uso de hierro en el embarazo tiene evidencia científica ya evaluada y aceptada por Comisión Revisora de medicamentos y ratificado en ACTA 10 DE 2019 ITEM 3.7.4 menciona: "La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo al estado del arte, que se refleja en la guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio-2013 - GUÍAS NO. 11-15 del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, no se recomienda el uso de suplementos multivitamínicos durante el embarazo de curso normal. La única asociación aceptada para algunas pacientes es hierro más ácido fólico, no se recomienda adicionar otras vitaminas a la mencionada asociación.

**CONCEPTO:** Revisada la solicitud allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el llamado a revisión de oficio no le aplica a este producto y en general a los productos que contengan como único principio activo hierro en cualquiera de sus diferentes sales.

#### 3.7.2 KEYTRUDA® 100 mg

Radicado : 20201252485

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 27/12/2020  
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de marzo de 2021 al interesado Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Keytruda® 100 mg (pembrolizumab) (Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1).

### 3.7.3 KESIMPTA SOLUCIÓN INYECTABLE 20mg/0,4 mL

Radicado : 20201252531  
Fecha : 28/12/2020  
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de marzo de 2021 al interesado Novartis de Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Kesimpta solución inyectable 20mg/0,4 mL (Ofatumumab) (Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.3).

### 3.7.4 CYRAMZA® 100mg/10mL CYRAMZA® 500mg/50mL

Radicado : 20211005990  
Fecha : 15/01/2021  
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de marzo de 2021 al interesado Eli Lilly Interamerica Inc con el fin de escuchar los argumentos en razón de los productos Cyramza 100 mg/10 mL y Cyramza 500 mg/50 mL (ramucirumab) (Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.6).

## 3.8. ACLARACIONES

### 3.8.1 ACLARACIONES CORTE DE TERMINOS

Radicado : 20211013826  
Fecha : 29/01/2021  
Interesado : Contilatinacia CIA Ltda

**CONCEPTO:** Para la solicitud con Radicado No. 20211013826, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que, si bien desde el Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora se realizó un corte de términos donde se indicó que el tema sería tratado en la sesión de febrero, una vez revisado el alcance técnico científico que tienen los mismos, se evidencia que la respuesta a la consulta es competencia administrativa del Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora.

### 3.8.1. IMMUNATE 250UI

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 226750  
Radicado : 20191212060  
Fecha : 28/10/2019  
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Cada vial contiene 250UI de Factor VIII (Potencia), Proteína factor AG von willebrand (promedio 190 UI/ 5 ML) contenido de factor VIII de coagulación 250 UI / VIAL y factor de von willebrand como contenido promedio 190 UI / vial

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2019 numeral 3.6.6 SEMNNIMB, en el sentido de incluir en la aprobación de la evaluación farmacológica con fines de renovación las concentraciones IMMUNATE 500UI (Expediente No. 19935850) e IMMUNATE 1000UI (Expediente No. 19935853), tal como se relacionó en la solicitud bajo Radicado inicial No. 20181106800. Adicionalmente, se solicita aprobación de la Declaración Sucinta v1 de mayo de 2018 y corrección del mes de revisión del inserto e lpp, a Junio de 2013.

**CONCEPTO:** La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, en el sentido de señalar que recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para los productos que aparece a continuación, para los cuales se hace extensivo lo conceptuado en el Acta mencionada, en cuanto a la información farmacológica aprobada.

**IMMUNATE 250UI  
IMMUNATE 500UI  
IMMUNATE 1000UI**

**COMPOSICIÓN:**

**Cada vial contiene 250UI de Factor VIII (Potencia), Proteína factor AG von Willebrand (promedio 190 UI/ 5 ML)**

**Cada vial contiene 500UI de Factor VIII (Potencia), Proteína factor AG von Willebrand (promedio 375 UI/ 5 ML)**

**Cada vial contiene 1000UI de Factor VIII (Potencia), Proteína factor AG von Willebrand (promedio 750 UI/ 10 ML)**

**Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la Declaración sucinta V1 de Mayo de 2018 y el inserto versión ccsi21620100729 Junio 2013 y la información para prescribir versión ccsi21620100729 Junio 2013**

**3.9 NUEVA CONCENTRACIÓN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**

**3.9.1 SKYRIZI® 150 mg/mL**

Expediente : 20193278  
Radicado : 20201222959  
Fecha : 26/11/2020  
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 150mg de Risankizumab

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a severa en adultos que no hayan tenido respuesta adecuada a tratamiento con medicamentos no biológicos modificadores de la enfermedad

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Si bien con risankizumab no se han descrito casos de enfermedades neoplásicas o de leucoencefalopatía posterior reversible, si se han descrito con el uso de otros medicamentos con un mecanismo de acción similar.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de productos medicinales biológicos, debe registrarse claramente el nombre y número de lote del producto administrado.

Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o historial de infección recurrente, los riesgos y beneficios deben considerarse antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten a su médico si aparecen signos o síntomas de una infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla ese tipo de infección o no está respondiendo a la terapia estándar para la infección, se debe supervisar cuidadosamente al paciente y SKYRIZI no se debe administrar hasta que se resuelva la infección.

Tuberculosis

En todos los estudios clínicos de psoriasis en fase III, de los 72 individuos con tuberculosis (TB) latente que se trataron simultáneamente con SKYRIZI y profilaxis adecuada de TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante un seguimiento promedio de 61 semanas en risankizumab. En pacientes con TB latente, considere la terapia anti-TB antes de iniciar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

De los 31 sujetos del estudio IMMSTANCE con tuberculosis latente (TB) que no recibieron profilaxis durante el estudio, ninguno desarrolló TB activa durante un promedio de seguimiento de 55 semanas en risankizumab.

Inmunizaciones

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar completar todas las inmunizaciones adecuadas según las guías de inmunización actuales. SKYRIZI no se debe utilizar en pacientes que reciben simultáneamente vacunas virales o bacterianas vivas (atenuadas). No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas ni inactivas.

En 270 pacientes que cambiaron de adalimumab a SKYRIZI sin un periodo de reposo farmacológico, el perfil de seguridad fue similar al de los pacientes que iniciaron tratamiento con SKYRIZI después del reposo farmacológico de cualquier terapia sistémica anterior.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Un total de 2234 sujetos recibieron SKYRIZI en estudios de desarrollo clínico para psoriasis en placas, que representaban 2167 pacientes-año de exposición. De estos, 1208 sujetos con psoriasis recibieron tratamiento con SKYRIZI durante por lo menos un año.

Los datos de los estudios controlados con placebo y con comparador activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI por hasta 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo con SKYRIZI de 150 mg. Ocurrieron eventos adversos serios en el 2.4% de los sujetos en el grupo con SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con el 4.0% en el grupo placebo (17.4 eventos por cada 100 pacientes-año), el 5.0% en el grupo con ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 pacientes-año) y 3.0% en el grupo con adalimumab (14.7 eventos por cada 100 pacientes-año).

Las reacciones adversas de SKYRIZI a partir de estudios clínicos (tabla 1) se enuncian según la clasificación de órganos y sistemas MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); poco frecuente ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ) y muy poco frecuente ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores <sup>a</sup>
	Frecuente	Tiñas <sup>b</sup>
	Infrecuente	Foliculitis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Dolor de cabeza <sup>c</sup>
Trastornos generales y afecciones del sitio de inyección	Frecuente	Fatiga <sup>d</sup> Reacciones en el sitio de inyección <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o inespecífica), sinusitis (incluye aguda), rinitis, nasofaringitis, faringitis (incluye viral), amigdalitis  
<sup>b</sup> Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de la mano, onicomycosis  
<sup>c</sup> Incluye: dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza sinusal  
<sup>d</sup> Incluye: fatiga, astenia  
<sup>e</sup> Incluye: moretones en el sitio de inyección, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón

La reacción adversa que ocurrió en  $< 1\%$  pero  $> 0.1\%$  de los sujetos en el grupo con SKYRIZI y a una tasa mayor que en el grupo con placebo hasta la semana 16 fue foliculitis.

Reacciones adversas específicas

*Infecciones*

En las primeras 16 semanas, ocurrieron infecciones en un 22.1 % del grupo con SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 pacientes-año) en comparación con 14.7% del grupo placebo (56.5 eventos por cada 100 pacientes-año), 20.9% del grupo con ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 pacientes-año) y 24.3% del grupo con adalimumab (104.2 eventos por cada 100 pacientes-año). La mayoría de los casos fue de severidad no sería o leve a moderada y no condujeron a la interrupción de SKYRIZI.



Durante todo el programa de psoriasis, incluida la exposición a largo plazo a SKYRIZI, la tasa de infecciones (75.5 eventos por cada 100 pacientes-año) fue similar a la observada durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

#### Seguridad a largo plazo

Hasta la semana 52, la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Hasta la semana 52, las tasas ajustadas de exposición de eventos adversos serios por cada 100 pacientes-año fue de 9.4 para sujetos tratados con SKYRIZI y 10.9 para aquellos tratados con ustekinumab. Para aquellos sujetos expuestos a un máximo de 77 semanas de SKYRIZI, no se identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las primeras 16 semanas de tratamiento.

#### Inmunogenicidad

Al igual que con cualquier proteína terapéutica, existe el potencial de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende altamente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad para anticuerpos (incluso el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores que incluyen la metodología del ensayo, manipulación de la muestra, oportunidad de recolección de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos para risankizumab con respecto a la incidencia de anticuerpos para otros productos puede ser confusa.

Para los sujetos tratados con SKYRIZI con la dosis clínica recomendada por hasta 52 semanas en ensayos clínicos sobre psoriasis, anticuerpos antimedamento surgidos durante el tratamiento y anticuerpos neutralizantes se detectaron en un 24 % (263/1079) y un 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Los anticuerpos para risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron a cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

#### Interacciones:

No se espera que SKYRIZI experimente metabolismo por parte de enzimas hepáticas o eliminación renal. No se esperan interacciones medicamentosas entre SKYRIZI e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de interacción medicamentosa en sujetos con psoriasis en placas y análisis farmacocinéticos poblacionales, risankizumab no causaría ni sufriría el impacto de interacciones medicamentosas.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administran simultáneamente risankizumab y sustratos del citocromo P450

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

#### Posología recomendada

La dosis recomendada es 150 mg administrada mediante inyección subcutánea en la semana 0, semana 4 y cada 12 semanas a partir de entonces.

#### Dosis olvidada

Si olvida una dosis, adminístrela tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la dosificación en el momento programado habitual.

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación en poblaciones especiales

Pediátricos

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Geriátricos

No se requiere ajuste de la dosis.

Disfunción renal o hepática

No se realizaron estudios específicos para evaluar el efecto de la disfunción hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. Por lo general, se espera que estas condiciones no tengan un impacto significativo en la farmacocinética de anticuerpos monoclonales y no se considera necesario ningún ajuste de la dosis.

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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- Inseto Versión CCDS 05180920; septiembre 2020, allegado mediante radicado No. 20201222959
- Información para prescribir Versión CCDS 05180920; septiembre 2020, allegado mediante radicado No. 20201222959

**CONCEPTO:** Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto por cuanto el interesado alegó alcance mediante radicados No. 20211065432 del 08/04/2021 y 20211077242 del 21/04/2021.

Siendo las 16:00 del día 16 de abril de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

**JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ**  
Miembro SEMNNIMB

**JORGE OLARTE CARO**  
Miembro SEMNNIMB

**MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO**  
Miembro SEMNNIMB

**MARIO FRANCISCO GUERRERO**  
Miembro SEMNNIMB

**FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL**  
Miembro SEMNNIMB

**JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**  
Miembro SEMNNIMB

**KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.**  
Miembro SEMNNIMB

**KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**  
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud  
es de todos

Minsalud

---

**EDWIN LEONARDO LÓPEZ ORTEGA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**MARLENE GAMBOA ESTRADA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL**  
Miembro SEMNNIMB

---

**ANDREY FORERO ESPINOSA**  
Miembro SEMNNIMB

---

**CRISTIAN GOMEZ DELGADILLO**  
Miembro SEMNNIMB

---

**LEIA ESTHER HIDALGO URREA**  
Secretaria SEMNNIMB

---

**GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO**  
Director Técnico de Medicamentos y  
Productos Biológicos  
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB  
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA  
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018