

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 07 DE 2018

SESIÓN ORDINARIA

12, 13, 14 y 15 DE JUNIO DE 2018

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco

Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Jose Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodriguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

NA

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1. ORPHACOL

Expediente : 20121686
Radicado : 2016188803/2017132916/20181055125
Fecha : 22/03/2018
Interesado : Valentech Pharma Colombia S.A.S.
Fabricante : Amatsi

Composición:

Cada cápsula contiene 50mg de Ácido Cólico
Cada cápsula contiene 250mg de Ácido Cólico

Forma farmacéutica: Cápsulas



CO-SC-7341-1

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016188803
- Resumen de Características del Producto (SmPC) allegado mediante radicado No. 2016188803



CO-SC-7341-1

Hipertrigliceridemia familiar

Los pacientes con un diagnóstico nuevo o con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia familiar pueden absorber mal el ácido cólico en el intestino. La dosis de ácido cólico en estos pacientes se debe determinar y ajustar como se describe arriba, aunque es posible que en estos pacientes sea necesaria y segura una dosis elevada, considerablemente por encima del límite diario de 500 mg establecido para los pacientes adultos.

Excipientes

Orphacol cápsulas contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas: A continuación, se indican las reacciones adversas notificadas en los estudios publicados sobre el tratamiento con ácido cólico. La frecuencia de esas reacciones no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos gastrointestinales: Diarrea
- Trastornos hepatobiliares: Elevación de las transaminasas, Cálculos biliares
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito

Se han notificado algunos casos de prurito y/o diarrea durante el tratamiento con Orphacol. Estas reacciones desaparecieron al reducir la dosis y sugieren una sobredosis. En los pacientes que presenten prurito y/o diarrea persistente debe investigarse la posibilidad de una sobredosis, para lo cual habrá que determinar la concentración de ácidos biliares en suero y/u orina.

Se han notificado cálculos biliares en pacientes sometidos a tratamiento de larga duración.

Población pediátrica

Los datos presentados sobre seguridad se refieren principalmente a pacientes pediátricos. Los estudios publicados no son suficientes para detectar diferencias en la seguridad del ácido cólico entre grupos de edad pediátrica ni entre pacientes pediátricos y adultos

Interacciones: El fenobarbital antagoniza el efecto del ácido cólico. El uso de fenobarbital está contraindicado en pacientes con deficiencia de 3β -hidroxi- Δ^5 -C27-esteroide oxidoreductasa o deficiencia de Δ^4 -3-oxoesteroide- 5β -reductasa tratados con ácido cólico. En estos pacientes deben utilizarse tratamientos alternativos.

La ciclosporina altera la farmacocinética del ácido cólico por inhibición de la absorción hepática y la secreción hepatobiliar de ácidos biliares, así como su farmacodinámica por inhibición del colesterol 7 α -hidroxilasa. Debe evitarse su administración conjunta. Si se considera necesaria la administración de ciclosporina, deberán vigilarse de cerca las concentraciones de ácidos biliares en suero y orina y ajustarse la dosis de ácido cólico en consecuencia.

Los secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam) y algunos antiácidos (como el hidróxido de aluminio) se unen a los ácidos biliares y hacen que estos se eliminen. La administración de estos medicamentos reduce supuestamente el efecto del ácido cólico. La administración de secuestradores de ácidos biliares o antiácidos tiene que separarse de la administración de ácido cólico por un intervalo de 5 horas, sea cual sea el medicamento que se administre primero.

No se han estudiado los efectos de los alimentos en la biodisponibilidad del ácido cólico. Existe la posibilidad teórica de que la administración de ácido cólico conjuntamente con alimentos aumente su biodisponibilidad y mejore la tolerabilidad

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: Niños y adolescentes desde 1 mes hasta 18 años de edad y adultos.

La dosis tiene que ajustarse para cada paciente en una unidad especializada dependiendo de los perfiles cromatográficos de ácidos biliares en sangre y/u orina.

La dosis diaria varía entre 5 y 15 mg/kg en lactantes, niños, adolescentes y adultos. En todos los grupos de edad, la dosis mínima es de 50 mg y se ajusta en incrementos de 50 mg. En adultos, la dosis diaria no debe sobrepasar los 500 mg.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N180

Adicionalmente, recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 2016188803

Así mismo, la Sala no recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencias a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo ácido cólico es un producto natural también

producido por el hombre (es un ácido primario de bilis y un producto final del colesterol).

El interesado debe allegar junto con la solicitud del registro sanitario al grupo farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, un estudio observacional fase IV que incluya información de la seguridad y efectividad 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.

3.1.1.2. MAVIRET

Expediente : 20133528
 Radicado : 2017132636/20181066886
 Fecha : 09/04/2018
 Interesado : AbbVie S.A.S.
 Fabricante : Fournier Laboratories Ireland Ltd.

Composición: Cada Tableta Recubierta contiene 100mg de Glecaprevir en una capa y 40mg de Pibrentasvir en la otra

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones: Glecaprevir/ Pibrentasvir es una combinación de dosis fija de glecaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (VHC) y pibrentasvir, un inhibidor del VHC NS5A, y está indicado para el tratamiento de pacientes con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C (VHC) sin cirrosis y con cirrosis compensada (Child-Pugh A). Maviret también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección por el genotipo 1 de VHC, que previamente han sido tratados con un régimen que contienen un inhibidor de NS5A de VHC o un inhibidor de proteasa NS3/4A pero no ambos

Contraindicaciones: Glecaprevir/ Pibrentasvir está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). Uso concomitante con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán etexilato, productos con etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p.ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fenobarbital, fenitoína y primidona.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Se han reportado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) durante el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el VHC en pacientes con infección concomitante por VHB/VHC, que resulta, en algunos de ellos, en insuficiencia hepática o muerte. La reactivación del VHB se caracteriza por un aumento súbito de la replicación del virus que se manifiesta como un aumento de la concentración sérica del ADN del VHB. En pacientes con infección por VHB resuelta (HBsAg negativo y anti-HBc positivo), puede ocurrir reaparición de HBsAg. Por lo general, pruebas anormales de la función hepática siguen a la reactivación del VHB, es decir, los niveles de aminotransferasas y/o bilirrubina aumentan.

Se deben practicar exámenes de VHB en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes coinfectados con VHB/VHC, incluidos aquellos con infección por VHB anterior, están en riesgo de reactivación del VHB y, por lo tanto, deben ser controlados y manejados de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Pacientes que han recibido trasplante hepático

No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de Glecaprevir/ Pibrentasvir en pacientes que han recibido trasplante de hígado. El tratamiento con Glecaprevir/ Pibrentasvir, en concordancia con la posología recomendada, debe administrarse con una evaluación de los beneficios potenciales, así como de los riesgos individuales para cada paciente.

Reacciones Adversas:

La evaluación de seguridad para Glecaprevir/ Pibrentasvir en sujetos con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se deriva de estudios de fase 2 y 3, en los que se evaluaron aproximadamente a 2.300 sujetos infectados con VHC de genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y que recibieron Glecaprevir/ Pibrentasvir por 8, 12 o 16 semanas.

La proporción total de sujetos que interrumpieron de manera permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue 0,1% para aquellos que recibieron Glecaprevir/ Pibrentasvir.

Durante los estudios clínicos de fase 2 y 3, las reacciones adversas más comunes (en al menos 10% de los pacientes, y que fueron considerados eventos adversos posiblemente relacionados por el investigador) fueron cefalea y fatiga en los sujetos tratados con Glecaprevir/ Pibrentasvir durante 8, 12 o 16 semanas.

Las reacciones adversas observadas en un 5% o más de los sujetos que recibieron 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con Glecaprevir/ Pibrentasvir fueron cefalea (13,2%), fatiga (11,4%) y náuseas (7,6%). Entre los sujetos que recibieron Glecaprevir/ Pibrentasvir y que experimentaron reacciones adversas, el 80% presentó una reacción adversa leve en severidad (Grado 1). En el estudio controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con el

placebo, en comparación con los sujetos tratados con Glecaprevir/ Pibrentasvir. En el estudio con control activo controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con sofosbuvir y daclatasvir, en comparación con los sujetos tratados con Glecaprevir/ Pibrentasvir.

No hubo diferencias en la seguridad general de los sujetos que recibieron Glecaprevir/ Pibrentasvir durante 8, 12 o 16 semanas. El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis se equiparan a los observados en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en sujetos con deterioro renal grave, incluidos sujetos en diálisis
Se evaluó la seguridad de Glecaprevir/ Pibrentasvir en 104 sujetos con enfermedad renal crónica (etapa 4 o 5, incluidos sujetos en diálisis) e infección crónica con VHC genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6, con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) (EXPEDITION-4). Las reacciones adversas más comunes incluyeron prurito y fatiga en sujetos tratados con Glecaprevir/ Pibrentasvir durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en un 5% o más de sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento con Glecaprevir/ Pibrentasvir fueron prurito (17,3%), fatiga (11,5%), náuseas (8,7%), astenia (6,7%) y cefalea (5,8%). Entre los sujetos que recibieron Glecaprevir/ Pibrentasvir y que experimentaron reacciones adversas, el 55% presentó una reacción adversa leve en severidad. Ningún sujeto experimentó una reacción adversa grave. La proporción total de sujetos que interrumpieron de manera permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue 1,9%.

Interacciones:

Posibilidad de que Glecaprevir/ Pibrentasvir afecte otros medicamentos

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la P-glicoproteína (P-gp), de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La administración conjunta de Glecaprevir/ Pibrentasvir puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3. Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3A, CYP1A2, y uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1. No se esperan interacciones significativas cuando MAVIRET se administra junto con sustratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT1A4.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten Glecaprevir/ Pibrentasvir

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de P-gp y/o BCRP. Glecaprevir es un sustrato de OATP1B1/3. La administración conjunta de Glecaprevir/ Pibrentasvir con medicamentos que inhiben P-gp, BCRP, o OATP1B1/3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

La administración conjunta de Glecaprevir/ Pibrentasvir con medicamentos que inducen P-gp/CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

Interacciones medicamentosas potenciales y establecidas

La Tabla 3 muestra el efecto de la administración conjunta de Glecaprevir/ Pibrentasvir en concentraciones de medicamentos concomitantes, así como el efecto de medicamentos concomitantes sobre glecaprevir y pibrentasvir.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas potencialmente significativas identificadas en los estudios de interacción farmacológica que pueden requerir una alteración en la dosis

Clase de Medicamento Concomitante: Nombre del medicamento	Efecto sobre la Concentración	Comentarios clínicos
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	Se deberían reducir las dosis de digoxina en un 50% cuando se administra junto con Glecaprevir/ Pibrentasvir
Anticoagulantes:		
Dabigatrán etexilato	↑ dabigatrán	No se recomienda la administración conjunta
Anticonvulsivantes:		
Carbamazepina	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración conjunta puede causar un efecto terapéutico reducido de Glecaprevir/ Pibrentasvir, por lo tanto, no se recomienda
Productos que contienen etinilestradiol:		
Medicamentos que contienen etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados	↔glecaprevir ↔ pibrentasvir	La administración conjunta de Glecaprevir/ Pibrentasvir con productos que contengan etinilestradiol puede incrementar el riesgo de aumentos de la ALT, por lo tanto, no se recomienda.
Productos herbales:		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración conjunta puede causar un efecto terapéutico reducido de Glecaprevir/ Pibrentasvir, por lo tanto, no se recomienda
Agentes antivirales del VIH:		
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑glecaprevir ↑pibrentasvir	No se recomienda la administración conjunta
Efavirenz	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	La administración conjunta puede causar un efecto terapéutico reducido de Glecaprevir/ Pibrentasvir, por lo tanto, no se recomienda
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Pravastatina Rosuvastatina	↑pravastatina ↑ rosuvastatina	La dosis de pravastatina se debe reducir en un 50%, y la de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg por día cuando se administran de manera conjunta con

		Glecaprevir/ Pibrentasvir.
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑ atorvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se recomienda el uso concomitante. Considere terapias alternativas tales como pravastatina o rosuvastatina.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda el uso de Glecaprevir/ Pibrentasvir en pacientes que requieren dosis estables de ciclosporinas > 100 mg por día. Se puede iniciar Glecaprevir/ Pibrentasvir en pacientes que reciben ciclosporina ≤ 100 mg por día; las dosis de ciclosporina se pueden ajustar hasta 400 mg por día siguiendo el estándar terapéutico
↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = sin cambios. Ver también		
Medicamentos sin interacciones con Glecaprevir/ Pibrentasvir clínicamente significativas: Con Glecaprevir/ Pibrentasvir no se requiere ajuste de dosis cuando Glecaprevir/ Pibrentasvir se administra con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistato, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otros anticonceptivos de solo progestina, omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir alafenamida, fumarato de disoproxilo de tenofovir, tolbutamida y valsartán.		

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Glecaprevir/ Pibrentasvir es un comprimido combinado de dosis fija de glecaprevir y pibrentasvir. La dosis oral recomendada para adultos de Glecaprevir/ Pibrentasvir es de tres tabletas una vez al día con los alimentos. Las tabletas de Glecaprevir/ Pibrentasvir se deben ingerir completos y no se deben romper, triturar o morder.

Las Tablas 1 y 2 muestran la duración recomendada del tratamiento con Glecaprevir/ Pibrentasvir, con base en la población de pacientes infectados por VHC y por VHC/VIH-1 de manera concomitante y que cursa con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis), y con o sin insuficiencia renal, incluyendo los pacientes en diálisis.

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes que no han recibido tratamiento

Población de pacientes	Duración total del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
GT 1-6	8 semanas	12 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes que han recibido tratamiento previamente

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento
------------------------	--------------------------------------

SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: Elaprevir; BOC: Boceprevir

CO-SC-7341-1

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001183 del 02 de Febrero de 2018 emitido con base en el concepto del Acta No. 04 de 2017 Numeral 3.1.1.2., de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora 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 MAVIRET CCDS05151216 Versión 2
- Información para prescribir MAVIRET CCDS05151216 Versión 2

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la modificación en la dosificación únicamente así:

Dosificación y Grupo etario:

Glecaprevir/ Pibrentasvir es un comprimido combinado de dosis fija de glecaprevir y pibrentasvir. La dosis oral recomendada para adultos de Glecaprevir/ Pibrentasvir es de tres tabletas una vez al día con los alimentos. Las tabletas de Glecaprevir/ Pibrentasvir se deben ingerir completos y no se deben romper, triturar o morder.

Las Tablas 1 y 2 muestran la duración recomendada del tratamiento con Glecaprevir/ Pibrentasvir, con base en la población de pacientes infectados por VHC y por VHC/VIH-1 de manera concomitante y que cursa con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis), y con o sin insuficiencia renal, incluyendo los pacientes en diálisis.

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes que no han recibido tratamiento

Población de pacientes	Duración total del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
GT 1-6	8 semanas	12 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes que han recibido tratamiento previamente

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
Con tratamiento previo con inhibidor de NS5A GT 1**	16 semanas	16 semanas

Con tratamiento previo con inhibidor de NS3/4A GT 1	12 semanas	12 semanas
*PRS = experiencia de tratamiento previo con regímenes que contienen interferón, interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, pero no tratamiento previo con un inhibidor de NS3/4A PI o NS5A de HCV		
**tratamiento previo con PR, SOF+PR, SOF+R, SMV+SOF, SMV+PR, TVR+PR o BOC+PR.		

SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: Elaprevir; BOC: Boceprevir

Insuficiencia hepática:

No se necesita ajustar la dosis de Glecaprevir/ Pibrentasvir en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el uso de Glecaprevir/ Pibrentasvir en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)

Insuficiencia renal:

No se recomienda ajustar la dosis cuando se administra Glecaprevir/ Pibrentasvir en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluidos los pacientes en diálisis

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Glecaprevir/ Pibrentasvir en niños menores de 18 años de edad.

Uso Geriátrico

No se necesita ajustar la dosis de Glecaprevir/ Pibrentasvir en pacientes geriátricos. En los estudios clínicos de Glecaprevir/ Pibrentasvir, 328 pacientes tenían 65 años o más, y 47 individuos tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes y ninguna otra experiencia clínica ha revelado diferencias entre las respuestas de ambos grupos poblacionales.

Omisión de dosis

Si se omite una dosis y:

- Han pasado menos de 18 horas a partir de la hora habitual en que Glecaprevir/ Pibrentasvir se debería haber tomado se aconseja al paciente que tome la dosis tan pronto como sea posible, y que tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- Han pasado más de 18 horas a partir de la hora habitual en que Glecaprevir/ Pibrentasvir se debería haber tomado se aconseja al paciente que no tome la dosis olvidada y que tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Dada la modificación en la dosificación, se recomienda negar el inserto y la información para prescribir para el producto de la referencia.

La Sala considera que el interesado debe allegar junto con el Registro sanitario una nueva versión del plan de gestión de riesgos que incluya las medidas educativas referidas en la respuesta y mantener al grupo de farmacovigilancia actualizado en los avances de los estudios en curso, mencionados en las actividades de Farmacovigilancia adicionales.

3.1.1.3. SPINRAZA® 12 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20134513
 Radicado : 2017141954/20181051413
 Fecha : 16/03/2018
 Interesado : Parexel international colombia S.A.S
 Fabricante : Patheon Italia S.P.A. / Vetter Pharma-Fertigung

Composición: Cada 5 mL contiene Nusinersen sódico equivalente a 12 mg de Nusinersen. Es decir que cada mL contiene 2.4 mg de Nusinersen.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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

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

Precauciones y advertencias:

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

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

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

Toxicidad renal

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

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

Inmunogenicidad

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

Interacciones:

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

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

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es 12 mg (5 mL) por administración. El tratamiento con Nusinersen se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de mantenimiento una vez cada 4 meses.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001906 del 14 de febrero de 2018 emitido con base en el concepto del Acta No. 05 de 2017 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
- Protección de datos de la información no divulgada bajo el decreto 2085 de 2002
- inclusión en el listado de vitales no disponibles
- Inserto Versión 1.0 14Nov2017
- Información para prescribir Versión 1.0 14Nov2017

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. 05 de 2017, numeral 3.1.1.1., teniendo en cuenta que:

- En el estudio clínico presentado los participantes no tuvieron diagnóstico genético para el ingreso, lo cual es una condición para poder establecer los beneficios reales del medicamento en la indicación solicitada.
- El estudio tiene deficiencias metodológicas que incluyen una diferencia en el promedio de línea de base del estado funcional que podría tener influencia en los resultados alcanzados en este desenlace.

3.1.1.4. BEXA

Expediente : 20140856
Radicado : 20181028093
Fecha : 15/02/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Bexaroteno

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: Tratamiento de las manifestaciones cutáneas en estadios avanzados de linfoma cutáneo de células T (LCCT) en pacientes adultos resistentes, al menos, a un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo o lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no toman medidas eficaces de control de natalidad.
- Historial de pancreatitis.
- Hipercolesterolemia no controlado.
- Hipertigliceridemia no controlada.
- Hipervitaminosis A.
- Enfermedad tiroidea no controlada.
- Insuficiencia hepática.
- Infección sistémica activa.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a los retinoides.

No se han observado casos clínicos de reactividad cruzada. Las cápsulas deben ser ingeridas enteras, sin masticar.

Lípidos: Se ha identificado hiperlipidemia con el uso de bexaroteno. Por lo anterior se recomienda hacer un perfil lipídico en ayunas antes de comenzar el tratamiento, semanalmente durante dos a cuatro semanas, y posteriormente a intervalos de un mes. Los triglicéridos en ayunas deberán ser normales, o normalizarse con la intervención apropiada antes del tratamiento de bexaroteno. Se hará todo lo posible por mantener los niveles de triglicéridos por debajo de 4,52 mmol/l para reducir el riesgo de secuelas clínicas. Si los triglicéridos en ayunas han subido o van subiendo durante el tratamiento, se recomienda iniciar un tratamiento normolipemiente y, si es preciso, reducir la dosis (de 300 mg/m²/día a 200 mg/m²/día, o incluso a 100 mg/m²/día) o suspender el tratamiento.

Los datos de estudios clínicos indican que las concentraciones de bexaroteno no se vieron afectadas por la administración concomitante de atorvastatina. Por el contrario, la administración concomitante de gemfibrozilo aumenta de manera importante los niveles plasmáticos del bexaroteno. Las elevaciones de colesterol se manejarán según práctica médica.

Pancreatitis: se han comunicado casos de pancreatitis aguda asociada a las elevaciones de triglicéridos. De acuerdo a lo anterior, los pacientes con LCCT que tienen factores de riesgo de pancreatitis, p. ej., episodios previos de pancreatitis, hiperlipidemia incontrolada, consumo excesivo de alcohol, diabetes mellitus incontrolada, o afección del conducto biliar, medicamentos que se sabe aumentan los niveles de triglicéridos o a los que se asocia con toxicidad pancreática, no deberán ser tratados con bexaroteno, a menos que los posibles beneficios superen los riesgos.

Anormalidades de las Pruebas de Función Hepática (PFH): Se han informado elevaciones de la PFH asociadas al uso de bexaroteno. Según los ensayos clínicos, la elevación de las PFH se resolvió en un período de un mes en el 80% de los pacientes tras la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Hay que obtener las PFH basales, y vigilarlas atentamente cada semana durante el primer mes, y después, una vez al mes, todos los meses. Se sopesará suspender o interrumpir el tratamiento si los resultados de la prueba son más del triple del límite superior de los valores normales para GOT/AST, GPT/ALT, o bilirrubina.

Alteraciones de la prueba de función tiroidea: Se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea, reducción reversible de los niveles de la hormona tiroidea (tiroxina total [total T4]), y la hormona estimulante del tiroides (HST) con bexaroteno. Se deben hacer pruebas iniciales de función tiroidea y vigilarla mínimo cada mes durante el tratamiento y según lo indique la aparición de síntomas consistentes con hipotiroidismo. Los pacientes con hipotiroidismo sintomático, en tratamiento con bexaroteno, han sido tratados con suplementos de hormona tiroidea, con resolución de sus síntomas.

Leucopenia: se ha informado de leucopenia asociada al tratamiento con bexaroteno. La mayoría de los casos se resolvió tras reducir la dosis o suspender el tratamiento. La determinación del recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y posteriormente todos los meses.

Anemia: Se ha informado de anemia asociada al tratamiento con bexaroteno en estudios clínicos. La determinación de la hemoglobina deberá obtenerse al inicio, cada semana durante el primer mes y posteriormente todos los meses. Los descensos de hemoglobina se manejarán conforme a la práctica médica actual.

Opacidad del cristalino: Tras el tratamiento con bexaroteno, se observó que algunos pacientes mostraban opacidad del cristalino no detectada anteriormente o un cambio en la opacidad del cristalino preexistente sin relación con la duración del tratamiento o el nivel de exposición a la dosis. Teniendo en cuenta la gran preponderancia y tasa natural de formación de cataratas en la población anciana representada en estudios clínicos, no pareció haber una asociación aparente entre la incidencia de formación de opacidad en el cristalino y la administración de bexaroteno en estudios clínicos. Sin embargo, no se ha excluido que un efecto adverso a largo plazo del tratamiento de bexaroteno sea la formación de opacidad del cristalino en humanos. Cualquier paciente tratado con bexaroteno que experimente dificultad visual deberá someterse a una revisión oftalmológica apropiada.

Suplementos de vitamina A: Dada la relación entre bexaroteno y vitamina A, se aconseja limitar los suplementos de vitamina A a < 15,000 UI/día para evitar posibles efectos tóxicos aditivos.

Pacientes con diabetes mellitus: se tomarán precauciones a la hora de administrar bexaroteno a pacientes que usen insulina, agentes secretagogos de insulina (p. ej., sulfonilureas), o sensibilizadores a la insulina (p. ej., tiazolidindionas). Sobre la base del mecanismo de acción conocido, el bexaroteno puede potenciar la acción de dichos agentes, produciendo hipoglicemia. No se han comunicado casos de hipoglicemia asociados al uso de bexaroteno como monoterapia.

Fotosensibilidad: el uso de algunos retinoides se ha asociado con fotosensibilidad. Se recomendará a los pacientes que reduzcan al mínimo su exposición al sol y eviten las lámparas de luz ultravioleta durante el tratamiento con bexaroteno, ya que datos in vitro indican que el bexaroteno puede tener posibles efectos fotosensibilizadores.

Anticonceptivos orales: El bexaroteno puede potencialmente inducir enzimas metabólicas y reducir así en teoría la eficacia de los anticonceptivos estro-progestativos. Por lo tanto, si se contempla la administración de bexaroteno en mujeres en edad fértil, también debe instaurarse una forma fiable de anticoncepción no hormonal, dado que el bexaroteno pertenece a una clase terapéutica con un alto riesgo teratogénico en humanos.

Población pediátrica: No se recomienda el uso en niños (menores de 18 años).

Reacciones Adversas:

Durante los estudios clínicos con la dosis inicial recomendada de 300 mg/m²/día se comunicaron las siguientes reacciones adversas. La frecuencia de las reacciones adversas se clasifica como: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100, <1/10), poco frecuentes (>1/1.000, <1/100), rara (>1/10.000, <1/1.000) y muy rara (<1/10.000).

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Leucopenia

Frecuentes: Reacción parecida a linfoma, linfadenopatía, anemia hipocrómica,

Poco frecuentes: Discrasia sanguínea, púrpura, alteración de la coagulación, incremento del tiempo de coagulación, anemia, trombocitopenia, trombocitemia, eosinofilia, leucocitosis, linfocitosis

- Trastornos endocrinos:

Muy frecuentes: Hipotiroidismo

Frecuentes: Afección tiroidea

Poco frecuentes: Hipertiroidismo

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperlipemia, hipercolesterolemia

Frecuentes: Aumento de peso, incremento de GOT, incremento de GPT, incremento de deshidrogenasa láctica, incremento de creatinina, hipoproteinemia

Poco frecuentes: Gota, bilirrubinemia, aumento de nitrógeno uréico en sangre (BUN), descenso de lipoproteína de alta densidad (HDL)

- Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, hipoestesia, insomnio

Poco frecuentes: Ataxia, neuropatía, vértigo, hiperestesia, depresión^{1, 2,3}, agitación

- Trastornos oculares

Frecuentes: Ojos secos, afección de los ojos

Poco frecuentes: Catarata especificada, ambliopía, defecto del campo visual, lesión de la córnea, visión anormal, blefaritis, conjuntivitis

- Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Sordera

Poco frecuentes: Afección del oído

- Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Taquicardia

- Trastornos vasculares

Frecuentes: Edema periférico

Poco frecuentes: Hemorragia, hipertensión, edema, vasodilatación, varices

- Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Vómitos, diarrea, náuseas, anorexia, alteración de las pruebas de función hepática, queilitis, sequedad de boca, estreñimiento, flatulencia

Poco frecuentes: Pancreatitis, insuficiencia hepática, afección gastrointestinal

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Dermatitis exfoliativa, prurito, erupción

Frecuentes: Úlceras de la piel, alopecia, hipertrofia cutánea, nódulos cutáneos, acné, sudoración, piel seca, afección cutánea

Poco frecuentes: Supuración serosa, herpes simple, erupción pustulosa, decoloración de la piel, afección capilar, afección de las uñas,

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Dolor de huesos, artralgia, mialgia

Poco frecuentes: Miastenia.

- Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Albuminuria, función renal anormal

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Dolor, cefalea, astenia

Frecuentes: Reacción alérgica, infección, escalofríos, dolor abdominal, alteraciones Hormonales.

Poco frecuentes: Neoplasia, fiebre, celulitis, infección parasitaria, afección de las mucosas, dolor de espalda, pruebas de laboratorio anormal.

Interacciones:

No hay estudios específicos para evaluar las interacciones del bexaroteno.

Dado que el metabolismo bexaroteno es por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la administración concomitante con otros fármacos que tiene el mismo sustrato como ketoconazol, itraconazol, inhibidores de las proteasas, claritromicina y eritromicina pueden producir teóricamente, un aumento de las concentraciones de bexaroteno en plasma.

Ahora bien, la administración simultánea con inductores del CYP3A4, como rifampicina, fenitoína, dexametasona o fenobarbital pueden teóricamente producir una reducción de los niveles plasmáticos de bexaroteno.

Se recomienda precaución al combinarse con sustratos de CYP3A4 que tengan estrecho margen terapéutico, como, agentes inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus) al igual, que antineoplásicos como ciclofosfamida, etopósido, finasteride, ifosfamida, tamoxifeno, alcaloides de la vinca.

El gemfibrozilo aumenta las concentraciones plasmáticas de bexaroteno.

Efectos del bexaroteno en otras sustancias: existen indicios de que el bexaroteno puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Bexaroteno puede intensificar la acción de la insulina; los secretagogos de insulina (como sulfonilureas); o los sensibilizantes a la insulina (como las tiazolidindionas) produciendo hipoglucemia.

Interacciones con ensayos de laboratorio: Los valores de CA125 en pacientes con cáncer ovárico pueden potenciarse con el tratamiento de bexaroteno.

Interacciones con alimentos: se recomienda su administración con, o inmediatamente después de una comida de ella.

Las grasas incrementan su absorción.

El jugo de pomelo puede incrementar las concentraciones plasmáticas del bexaroteno

Vía de administración: Oral. Las cápsulas se den tomar en una sola toma.

Dosificación y Grupo etario:

Éste tratamiento debe ser prescrito solamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con LCCT.

Posología:

Dosis inicial recomendada: 300 mg/m²/día. Dosis inicial basados en área de superficie corporal:

Superficie Corporal (m²):

- 0,88–1,12: Dosis diaria total: 300 mg (4 Cáps).
- 1,13-1,37: Dosis diaria total: 375 mg (5 Cáps)
- 1,38-1,62: Dosis diaria total: 450 mg (6 Cáps)
- 1,63-1,87: Dosis diaria total: 525 mg: (7 Cáps)

- 1,88-2,12: Dosis diaria total: 600 mg (8 Cáps)
- 2,13-2,37: Dosis diaria total: 675 mg (9 Cáps)
- 2,38 - 2,62: Dosis diaria total: 750 mg (10 Cáps).

Si aparecen signos de toxicidad, la dosis podrá modificarse de 300 mg/m²/día, a 200 mg/m²/día, y luego a 100 mg/m²/día y si es necesario, es factible suspender temporalmente la administración.

No se han evaluado dosis superiores a 650 mg/ m²/día en pacientes con LCCT.

El tiempo de administración en estudios clínicos En estudios clínicos, ha sido hasta 118 semanas a pacientes con LCCT. Éste se podría prolongar, mientras se corrobore que beneficia al paciente.

No se han realizado estudios suficientes en pacientes con insuficiencia renal.

Grupo etario:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de bexaroteno en niños (menores de 18 años) ya que no se dispone de datos.

En pacientes mayores de 60 años, no se han evidenciado diferencias frente a pacientes jóvenes.

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
- Inclusión en Normas Farmacológicas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos de la Comisión Revisora considera que, tratándose de un producto nuevo, el interesado debe allegar la información preclínica completa para el principio activo, y estudios clínicos completos, adicionales a los presentados, que permitan establecer la real eficacia y seguridad del producto en la indicación propuesta, lo anterior teniendo en cuenta que:

La Sala considera que la evidencia clínica allegada es insuficiente para demostrar la seguridad y eficacia del medicamento, por cuanto el soporte clínico principal

son dos estudios abiertos en los cuales la variable desenlace principal (evaluación clínica que hace el médico) y las mediciones de calidad que hace el paciente, implican un alto riesgo de sesgo de medición. Adicionalmente, no se utilizó ningún grupo control que permitiera evaluar el efecto con respecto al curso natural de la enfermedad.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Sala considera que hay dudas sobre los beneficios aportados de este medicamento, en cambio, tiene certezas del perfil de eventos adversos potencialmente graves como la hiperlipidemia, hipotiroidismo y pancreatitis aguda.

Adicionalmente, no se allega un plan de gestión de riesgo que contemple entre otros aspectos las medidas de minimización dispuestas para riesgos identificados y potenciales.

Finalmente, la sala considera que adicional a lo anterior debe traer estudios de bioequivalencia de su propio producto.

3.1.1.5. SUPECT CÁPSULAS

Expediente : 20142642
Radicado : 20181056371
Fecha : 23/03/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : Il Yang Biopharm

Composición:

- Supect 100 mg Cápsulas: Cada cápsula contiene Radotinib HCl 108 mg equivalente a 100 mg de Radotinib.
- Supect 200 mg Cápsulas: Cada cápsula contiene Radotinib HCl 213.6 mg equivalente a 200 mg de Radotinib.

Forma farmacéutica: Cápsulas Duras

Indicaciones: Tratamiento de la fase crónica (CP) de la Leucemia Mieloide Crónica positiva de Filadelfia (Ph + CML) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia anterior que incluyera imatinib. La eficacia de este medicamento se basa en las tasas de respuesta citogénica

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad al ingrediente activo o a otros ingredientes de Supect

Precauciones y advertencias:

1) Los datos in vitro mostraron una posibilidad de que Supect pueda prolongar un intervalo QT. Un estudio fase 1 para 22 pacientes con leucemia mieloide crónica que tenían resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib reportaron que hubo 3 pacientes con aumento del QTcF (≥ 30 mseg), y entre ellos, 2 pacientes mostraron aumento del QTcF ≥ 60 mseg con un QTcF ≥ 480 mseg. Un estudio Fase 2, en el cual se administraron cerca de 400 mg de Supect dos veces al día en pacientes con Ph + CML en fase crónica que tenían resistencia o intolerancia a la terapia previa que incluyera imatinib, reveló que 6 de 77 pacientes mostraron un aumento en el QTcF de ≥ 30 mseg desde el inicio, pero ningún paciente mostró aumento en QTcF ≥ 60 mseg. Cinco de 77 pacientes mostraron un QTcF ≥ 450 mseg. Pero ningún paciente mostró QTcF ≥ 480 mseg, y no hubo intervalos QT prolongados clínicamente significativos ni reacciones adversas cardiovasculares al medicamento como TorsadadePointes. Si Supect se administra de manera inapropiada con alimentos, fuertes inhibidores CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongar el intervalo QT, un intervalo QT puede prolongarse significativamente. Por lo tanto, la coadministración con alimentos debe evitarse y también el uso concomitante con inhibidores fuertes CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongación del intervalo QT (ver la sección 4.5). Supect debe administrarse con precaución en pacientes con riesgo significativo de prolongación del QTc (pacientes con síndrome congénito de QT largo, enfermedad cardiovascular no controlada o significativa (incluyendo infarto reciente del miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa)). Se recomienda obtener ECGs al inicio, y los ECGs deben medirse en caso de un signo clínico (ver la sección 4.2).

2) Se reportó un caso de muerte en un paciente a quien se administraron 800 mg/día, causada por un trastorno cardiovascular durante un estudio clínico para pacientes con CML con resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib, pero el caso tenía una historia de trastorno cardiovascular y por lo tanto no se aclaró una relación directa entre Supect y el trastorno cardiovascular.

3) Debe evitarse la administración de Supect con agentes que son fuertes inhibidores CYP3A4 y medicamentos anti-arrítmicos que pueden prolongar el intervalo QT. Si se requiere tratamiento con cualquiera de estos agentes, se recomienda interrumpir la terapia con Supect. Si no es posible la interrupción del tratamiento con Supect, los pacientes individuales deben monitorearse de cerca para la prolongación del intervalo QT. La administración concomitante de Supect con inductores CYP3A4 fuertes puede reducir la exposición a Supect a un nivel clínicamente significativo. Por lo tanto, en pacientes que reciben Supect, debe elegirse el uso concomitante de agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inducción CYP3A4 (ver la sección 4.5).

4) Hepatotoxicidad La hiperbilirrubinemia (53.2%) se reportó más comúnmente en un estudio clínico, y la incidencia $\geq$ grado 3 fue 32.5%. La incidencia de SGPT (ALT) elevado fue 40.3% y la de SGPT (ALT) elevado $\geq$ grado 3 fue 10.4%. La incidencia de SGOT (AST) elevado fue 33.8% y la de SGOT (AST) elevado $\geq$ grado 3 fue 1.3%. En pacientes con disfunción hepática (leve, moderada o seria), deben monitorearse

cuidadosamente los conteos sanguíneos periféricos y las enzimas hepáticas (ver las secciones 4.2 y 4.8). Análisis de laboratorio La administración de Supect está relacionada frecuentemente con la trombocitopenia, la neutropenia y la anemia (NCI CTC grado $\frac{3}{4}$). Por lo tanto, deben realizarse conteos sanguíneos completo (CBC) cada dos semanas durante los primeros dos meses y después cada mes, o como se indique clínicamente. La mielosupresión es generalmente reversible y usualmente se maneja retirando Supect temporalmente o con reducción de dosis (ver la sección 4.2). Se deberá realizar serología del VHB a todos los pacientes antes de iniciar tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa BCR-ABL. En caso de que dicha serología diese un resultado positivo (incluidos pacientes con enfermedad activa), antes de administrar el inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se deberá consultar a un especialista en el manejo de la hepatitis B. Así mismo se consultará con un especialista siempre que, una vez iniciado el tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, se obtenga un resultado positivo en la serología del VHB. En los portadores del VHB que requieran tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL se vigilará estrechamente, durante el tratamiento y varios meses tras finalizar el mismo, la aparición de cualquier signo o síntoma indicativo de infección activa por el virus

Reacciones Adversas:

1) Pacientes con Ph+ CML-CP con resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib.

En pacientes con Ph+ CML-CP que mostraron resistencia o intolerancia a la terapia previa incluyendo imatinib, la duración media del tratamiento con Supect 400 mg dos veces al día fueron 13.5 meses.

El evento adverso más frecuente relacionado con el medicamento fue la hiperbilirrubinemia, observada en 51.9% (40/77 pacientes) de los pacientes, y se observó hiperbilirrubinemia $\geq$ grado 3 en 31.2% (24/77 pacientes) de los pacientes.

El evento adverso relacionado con el medicamento que mostró la segunda mayor incidencia fue SGPT (ALT) elevado en 37.7% (29/77 pacientes), y la incidencia $\geq$ grado 3 fue 10.4% (8/77 pacientes).

El evento adverso relacionado con el medicamento que mostró la tercera mayor incidencia fue SGOT (AST) elevado en 31.2% (24/77 pacientes), y la incidencia $\geq$ grado 3 fue 1.3% (1/77 pacientes).

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento con tasa de incidencia $\geq$ 10% fueron la trombocitopenia en 28.6% (22/77 pacientes), erupción en 23.4% (18/77 pacientes), fatiga en 16.9% (13/77 pacientes), prurito en 14.3% (11/77 pacientes), dolor de cabeza en 13.0% (10/77 pacientes), hiperglicemia en 11.7% (9/77 pacientes), neutropenia en 10.4% (8/77 pacientes), náusea en 10.4% (8/77 pacientes), disminución del apetito en 10.4% (8/77 pacientes) y mialgia en 10.4% (8/77 pacientes).

Otros eventos adversos relacionados con el medicamento con una tasa de incidencia $\geq$ 5% incluyeron astenia, fosfatasa alcalina elevada, vómito, dispepsia,

pirexia, lipasa elevada, artralgia, anemia, diarrea, amilasa elevada, dolor en las extremidades y alopecia.

El evento adverso hematológico relacionado con el medicamento observado más frecuentemente fue la trombocitopenia, observada en 28.6% (22/77 pacientes), todos los cuales fueron $\geq$ grado 3).

Otros eventos adversos hematológicos relacionados con el medicamento incluyeron neutropenia en 10.4% (8/77 pacientes), anemia en 5.2% (4/77 pacientes), leucopenia en 1.3% (1/77 pacientes), neutropenia febril en 1.3% (1/77 pacientes), leucocitosis en 1.3% (1/77 pacientes) y pancitopenia en 1.3% (1/77 pacientes).

Las anormalidades de laboratorio incluyeron hiperbilirrubinemia en 51.9% (40/77 pacientes), ALT elevado (SGPT) en 37.7% (29/77 pacientes), AST elevado (SGOT) en 31.2% (24/77 pacientes), fosfatasa alcalina elevada en sangre en 7.8% (6/77 pacientes), lipasa elevada en 6.5% (5/77 pacientes), amilasa elevada en sangre en 5.2% (4/77 pacientes), bilirrubina elevada en sangre en 2.6% (2/77 pacientes), reducción del potasio en sangre en 2.6% (2/77 pacientes), aumento de la gamma-glutamyltransferasa en 2.6% (2/77 pacientes), anormalidad del color de la orina en 2.6% (2/77 pacientes), reducción del peso en 2.6% (2/77 pacientes) y glucosa elevada en sangre en 1.3% (1/77 pacientes). La mayoría de los pacientes mejoraron después de la interrupción temporal del medicamento en estudio clínico y pudieron continuar el tratamiento.

No hubo otras reacciones adversas cardiovasculares al medicamento, como la prolongación clínicamente significativa del intervalo QT o TorsadedePointes.

El 20% de los pacientes discontinuaron la administración debido a eventos adversos sin relación causal con el medicamento.

2) Reacciones adversas reportadas más frecuentemente

La Tabla 3 muestra la incidencia de las reacciones adversas no hematológicas (excluyendo anormalidades de laboratorio). Se incluyen las reacciones adversas reportadas en más del 10% de los pacientes que recibieron Supect.

Tabla 3. Reacciones adversas no hematológicas reportadas más frecuentemente ($\geq 10\%$)

Reacciones Adversas	Todos los grados	Grado 3/4
	% (N = 77)	
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	11.7	2.6
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Fatiga	18.2	3.9
Pirexia	16.9	1.3
Astenia	11.7	3.9
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Hiperglicemia	14.3	11.7
Disminución del apetito	10.4	0.0
Trastornos musculoesqueléticos y conectivos		
Mialgia	16.9	1.3
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	18.2	1.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Tos	13.0	0.0
Trastornos de a piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	26.0	1.3
Prurito	16.9	1.3

Interacciones:

Si Supect se administra de manera inapropiada con alimentos, fuertes inhibidores CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongar el intervalo QT, un intervalo QT puede prolongarse significativamente. Por lo tanto, la coadministración con alimentos debe evitarse y también el uso concomitante con inhibidores fuertes CYP3A4 y/o productos medicinales con un potencial conocido de prolongación del intervalo QT.

Debe evitarse la administración de Supect con agentes que son fuertes inhibidores CYP3A4 y medicamentos anti-arrítmicos que pueden prolongar el intervalo QT. Si se requiere tratamiento con cualquiera de estos agentes, se recomienda interrumpir la terapia con Supect. Si no es posible la interrupción del tratamiento con Supect, los pacientes individuales deben monitorearse de cerca para la prolongación del intervalo QT. La administración concomitante de Supect con inductores CYP3A4 fuertes puede reducir la exposición a Supect a un nivel clínicamente significativo.

Por lo tanto, en pacientes que reciben Supect, debe elegirse el uso concomitante de agentes terapéuticos alternativos con menos potencial de inducción CYP3A4. Medicamentos anti-arritmicos y otros medicamentos propensos a prolongar el intervalo QT

Debe evitarse la coadministración de Supect con medicamentos anti-arritmicos (e.g.: amiodarona, disopiramida, procainamida, quindina o sotalol) u otros medicamentos propensos a prolongar un intervalo QT (e.g.: cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona, moxifloxacina, o bepiridil, pimozida).

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La terapia debe iniciarse por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con CML.

Supect debe tomarse dos veces al día en intervalos de 12 horas. No debe consumirse comida por lo menos 2 horas antes y después de tomar la dosis, y las cápsulas no deben masticarse sino tragarse enteras con agua.

Posología para CML en pacientes adultos

La dosis recomendada de Supect son 400 mg de forma oral dos veces al día para pacientes en la fase crónica (CP) de la Leucemia Mieloide Crónica positiva de Filadelfia (Ph + CML) en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a la terapia anterior que incluyera imatinib.

La fase crónica de CML se define cuando todos los siguientes criterios se cumplen: blastos <15% en la sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica <20%, plaquetas >100 x 10⁹/L.

La fase crónica de CML se define cuando todos los siguientes criterios se cumplen: blastos <15% en la sangre y médula ósea, basófilos en sangre periférica <20%, plaquetas >100 x 10⁹/L.

Duración del tratamiento: En estudios clínicos, el tratamiento con Supect se continuó hasta la progresión de la enfermedad. El efecto de detener el tratamiento después de lograr una respuesta citogenética completo aún no ha sido investigado.

Ajuste de la dosis para reacciones adversas

1. Neutropenia y trombocitopenia:

Tabla 1. Ajustes de dosis para neutropenia y trombocitopenia

ANC* <1x10⁹/L y/o conteo de plaquetas <50 x 10⁹/L	1. Detener Supect y monitorear el conteo sanguíneo 2. Reiniciar en un plazo de 2 semanas con una dosis anterior si ANC > 1 x 10⁹/L y/o plaquetas >50 x 10⁹/L. Si ocurre esta reacción adversa, considerar la reducción de la dosis paso por paso (300 mg dos veces al día – 200 mg dos veces al día – discontinuación del tratamiento si ocurre repetitivamente). 3. Si los conteos sanguíneos permanecen bajos durante más de 2 semanas y se recuperan en un plazo de 6 semanas, resumir el tratamiento con 300 mg dos veces al día. Si ocurre esta reacción adversa, considerar una reducción de la dosis paso por paso (200 mg dos veces al día – discontinuación del tratamiento si ocurre repetitivamente). 4. Si los conteos sanguíneos permanecen bajos durante más de 6 semanas, considerar la discontinuación del tratamiento.
--	--

* ANC = Conteo Absoluto de Neutrófilos

2. Prolongación del intervalo QT:

Tabla 2. Ajustes de dosis para prolongación del intervalo QT

QTcF > 480 mseg	1. Detener Supect y monitorear al paciente con análisis repetidos de ECG hasta que el QTcF retorne a <480 mseg. 2. Si el QTcF retorna a <480 mseg en 2 semanas, resumir a una dosis menor, 300mg dos veces al día. 3. Si el QTcF > 480 mseg después de la nueva provocación, medir repetidamente con ECG y si el QTcF retorna a <480 mseg en 2 semanas, resumir el tratamiento con 200 mg dos veces al día. 4. Si después de la reducción de la dosis a 200 mg dos veces al día vuelve a suceder la anomalía del valor QTcF, debe considerarse la discontinuación del tratamiento.
-----------------	---

3. Elevación en suero de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas: Interrumpir Supect si la bilirrubina y las transaminasas hepáticas en suero aumentan más allá de Grado 3. Resumir el tratamiento con 300 mg dos veces al día cuando se recupere el nivel. Cuando recurra, reducir la dosis gradualmente a 200 mg dos veces al día; y si el evento persiste, Supect debe ser discontinuado.

4. Otras reacciones adversas no hematológicas

Si se desarrollan otras toxicidades no hematológicas serias $\geq$ Grado 3, debe interrumpirse la dosificación, y puede resumirse con 300 mg dos veces al día cuando se resuelva la toxicidad.

*Si es clínicamente apropiado, debe considerarse el re-escalamiento de la dosis a 400 mg dos veces al día.

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
- Inclusión en Normas Farmacológicas para las concentraciones de 100mg y 200mg
- Inserto Versión 26 de Enero de 2017
- Resumen de las Características del producto Versión 26 de Enero de 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que para el grupo de pacientes con resistencia e intolerancia a imatinib no se demostró seguridad y eficacia por cuanto presenta un estudio fase II sin comparador, lo que no se justifica teniendo alternativas disponibles para estos pacientes. Así mismo, el estudio fase III allegado es para una línea de tratamiento diferente a la solicitada.

En cuanto al Plan de gestión del riesgo se deben incluir las estrategias de Farmacovigilancia activa.

3.1.1.6. TRANSLARNA®

Expediente : 20142933
Radicado : 20181061596 / 20181063949
Fecha : 02/04/2018
Interesado : Lloreda & Cia. S.A.
Fabricante : Almac Pharma Services Ltd.

Composición:

- Translarna 125 mg - Cada sobre contiene 125 mg de Atalureno.
- Translarna 250 mg - Cada sobre contiene 250 mg de Atalureno
- Translarna 1000 mg - Cada sobre contiene 1000 mg de Atalureno.

Forma farmacéutica: Granulado para suspensión oral.

Indicaciones:

Translarna está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 5 o más años de edad. No se ha demostrado eficacia en pacientes no ambulatorios. La presencia de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina se debe determinar mediante pruebas genéticas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante de aminoglucósidos por vía intravenosa.

Precauciones y advertencias:

Pacientes que no tienen una mutación sin sentido: Los pacientes deben tener una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, determinada mediante análisis genéticos, como parte de su estado patológico subyacente. No se debe administrar atalureno a pacientes que no tengan una mutación sin sentido.

Insuficiencia renal y hepática: Los pacientes con insuficiencia renal y hepática deben ser sometidos a un estrecho control.

Cambios en el perfil lipídico: Puesto que se han notificados cambios en el perfil lipídico (aumento de triglicéridos y colesterol) de algunos pacientes en ensayos clínicos, se recomienda realizar, en los pacientes con distrofia muscular de Duchene debida a una mutación sin sentido (DMDmss) que reciban atalureno, un control del colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos cada año, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.

Hipertensión con el uso concomitante de corticosteroides sistémicos: Puesto que se han notificado casos de hipertensión con el uso concomitante de corticosteroides sistémicos en algunos pacientes en ensayos clínicos, se recomienda realizar, en los pacientes con DMDmss que reciban atalureno de forma concomitante con corticosteroides, un control de la tensión arterial sistólica y diastólica en reposo cada 6 meses, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.

Monitorización de la función renal

Puesto que se han notificados ligeros aumentos de las concentraciones medias de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) y de cistatina C en los estudios comparativos de DMDmss, se recomienda realizar, en los pacientes con DMDmss que reciban atalureno, un control de la creatinina sérica, el BUN y la cistatina C cada 6-12 meses, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.

Interacciones potenciales con otros medicamentos

Se debe actuar con precaución al administrar atalureno de forma conjunta con medicamentos que sean inductores de UGT1A9 o sustratos de OAT1, OAT3 u OATP1B3.

Aminoglucósidos

Se ha demostrado que los aminoglucósidos reducen la actividad de lectura ribosómica del atalureno in vitro. Asimismo, se encontró que el atalureno aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos. Se debe evitar la administración conjunta de esos medicamentos con atalureno. Dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual el atalureno aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos, no se recomienda el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos con atalureno. En

caso de que esto sea inevitable, (por ejemplo: vancomicina para el tratamiento de SARM) se recomienda una monitorización minuciosa de la función renal.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad: El perfil de seguridad del atalureno se basa en los datos agrupados de dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 48 semanas realizados en un total de 232 pacientes varones con distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido (DMDmss) que recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 40 mg/kg/día (10, 10, 20 mg/kg; n = 172) o una dosis de 80 mg/kg/día (20, 20, 40 mg/kg; n = 60), en comparación con los pacientes tratados con placebo (n = 172).

Las reacciones adversas más frecuentes en los 2 estudios controlados con placebo fueron vómitos, diarrea, náuseas, cefalea, dolor abdominal alto y flatulencia, todos los cuales se dieron en $\leq 5\%$ de los pacientes tratados con atalureno. En ambos estudios, 1/232 (0,43 %) de los pacientes tratados con atalureno suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa de estreñimiento y 1/172 (0,58 %) de los pacientes con placebo suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa de progresión de la enfermedad (pérdida de la ambulación).

En general, las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada y no se notificaron acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento en los pacientes tratados con atalureno en estos 2 estudios.

Tabla de reacciones adversas:

Las reacciones adversas notificadas en los pacientes con DMDmss tratados con la dosis diaria recomendada de atalureno 40 mg/kg/día en los 2 estudios controlados con placebo se presentan en la tabla 1. Las reacciones adversas notificadas en > 1 paciente del grupo de 40 mg/kg/día a una frecuencia superior a la del grupo del placebo se presentan de acuerdo con la Clasificación de órganos del sistema MedDRA, el término preferido y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en > 1 paciente con DMDmss tratado con atalureno a una frecuencia superior a la del grupo de placebo en los 2 estudios controlados con placebo (análisis agrupado)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito, hipertrigliceridemia	Cambio en el perfil lipídico (aumento de triglicéridos y colesterol)
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, epistaxis	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náuseas, dolor abdominal alto, flatulencia, molestias abdominales, dolor abdominal, estreñimiento	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema eritematoso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor en las extremidades, dolor torácico osteomuscular	
Trastornos renales y urinarios		Hematuria, enuresis	Cambio en las pruebas de función renal (aumento de la creatinina, nitrógeno ureico en sangre, cistatina C)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Pirexia, pérdida de peso	

Un estudio de extensión abierto de 48 semanas en pacientes con DMDmss ambulantes o no ambulantes mostró un perfil de seguridad similar. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (anomalías analíticas)

Lípidos séricos

Durante los estudios aleatorizados controlados con placebo de DMDmss, la concentración media de colesterol total y de triglicéridos fueron normales en el momento inicial y aumentó, alcanzando el umbral de los valores límite alto o valores elevados. Los valores lipídicos pasaron de normales en el momento inicial a elevados (por encima del límite superior de lo normal) en la semana 48 en porcentajes de pacientes que recibían atalureno ligeramente superiores a los de quienes recibían placebo (colesterol total 15,1 % frente a 6,1 %, triglicéridos 21,1 % frente a 13,4 % respectivamente).

Los valores tendían a estabilizarse en la parte inicial del estudio y no aumentaron más con la continuación del tratamiento.

Pruebas de función renal

Durante los estudios aleatorizados controlados con placebo de DMDmss se observaron ligeros aumentos en el valor medio de la creatinina sérica, BUN y cistatina C. Los valores tendían a estabilizarse en la parte inicial del estudio y no aumentaron más con la continuación del tratamiento.

Interacciones:

Aminoglucósidos

No se debe administrar Atalureno de forma conjunta con aminoglucósidos intravenosos, pues se han observado casos de disminución de la función renal en un ensayo clínico en pacientes con nmCF.

En varios pacientes tratados con atalureno y aminoglucósidos intravenosos junto con otros antibióticos para los brotes de la fibrosis quística se produjeron elevaciones de la creatinina sérica. Las elevaciones de la creatinina sérica remitieron en todos los casos cuando se interrumpió la administración del aminoglucósido intravenoso, tanto si se continuó como si se interrumpió la administración de Translarna. Estos datos sugieren que la administración conjunta de Translarna y aminoglucósidos intravenosos podría potenciar el efecto nefrotóxico de los aminoglucósidos. En consecuencia, si es necesario el tratamiento con aminoglucósidos intravenosos se debe interrumpir el tratamiento con Translarna, que se podrá reanudar 2 días después de finalizar la administración del aminoglucósido. Se desconoce el efecto de la administración conjunta de atalureno con otros medicamentos nefrotóxicos.

La deshidratación podría ser un factor que contribuyera en alguno de estos casos. Los pacientes se deben mantener adecuadamente hidratados mientras tomen atalureno.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de atalureno: Los datos obtenidos en estudios in vitro indican que atalureno es un sustrato de UGT1A9. La administración conjunta de rifampicina, un potente inductor de las enzimas metabólicas, que incluye UGT1A9, redujo la exposición a atalureno en el 30 %. Se desconoce la importancia de estos hallazgos para el ser humano. Se debe actuar con precaución cuando se administra de forma conjunta atalureno con medicamentos inductores de UGT1A9 (como la rifampicina).

Efectos de atalureno sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Los datos obtenidos en estudios in vitro indican que tiene el potencial de inhibir UGT1A9, el transportador de aniones orgánico 1 (OAT1), el transportador de aniones orgánico 3 (OAT3) y el polipéptido de transporte del anión orgánico 1B3 (OATP1B3). La administración conjunta de atalureno con micofenolato de mofetilo en sujetos sanos no afectó a la exposición a su metabolito activo, el ácido micofenólico (un sustrato de UGT1A9). No es necesario ajustar la dosis cuando atalureno se administra de manera conjunta con medicamentos que son sustratos de UGT1A9. Se debe actuar con precaución cuando se administra de forma conjunta atalureno con medicamentos sustratos de OAT1 u OATP1B3 (por ejemplo, oseltamivir, aciclovir, captoprilo, furosemida, bumetanida, valsartán, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina o pitavastatina). También se debe actuar con precaución cuando se administra de forma conjunta atalureno con sustratos de OAT3 (p. ej. ciprofloxacino), especialmente con sustratos de OAT3 con un estrecho margen terapéutico. En un estudio clínico, el grado

de exposición para ciprofloxacino fue un 32 % superior en presencia de atalureno. En otro estudio clínico, el grado de exposición para adefovir fue un 60 % superior en presencia de atalureno. Se debe tener precaución cuando se administre atalureno conjuntamente con adefovir. Basándose en estudios in vitro no se espera que atalureno sea un inhibidor del transporte mediado por P-gp ni del metabolismo mediado por el citocromo P450. Del mismo modo, resulta poco probable que atalureno sea in vivo un inductor de las isoenzimas del citocromo P450.

La administración conjunta de corticosteroides (deflazacort, prednisona o prednisolona) con atalureno no afectó a las concentraciones plasmáticas de atalureno. No se observó ningún cambio clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de los corticoides con la administración conjunta de atalureno. Estos datos indican que no existe interacción farmacológica aparente entre los corticosteroides y atalureno, no siendo necesario ningún ajuste de la dosis.

Medicamentos que afectan el transportador de glucoproteína P In vitro, atalureno no es un sustrato del transportador de glucoproteína P. Es poco probable que la farmacocinética de atalureno resulte afectada por medicamentos que inhiben el transportador de glucoproteína P.

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Translarna se debe iniciar solo por médicos especialistas con experiencia en el control de la distrofia muscular de Duchenne/Becker.

Posología

Atalureno se debe administrar por vía oral, 3 veces al día. La primera toma se debe administrar por la mañana, la segunda al mediodía y la tercera por la noche. Los intervalos posológicos recomendados son de 6 horas entre la toma de la mañana y la del mediodía; de 6 horas entre la del mediodía y la de la noche, y de 12 horas entre la de la noche y la primera toma del día siguiente.

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal por la mañana, 10 mg/kg de peso corporal a mediodía y 20 mg/kg de peso corporal por la noche (para una dosis diaria total de 40 mg/kg de peso corporal). Translarna se presenta en sobres de 125 mg, 250 mg o 1.000 mg. La siguiente tabla ofrece información sobre la o las dosis del sobre que se deben emplear para preparar la posología recomendada según el intervalo de peso corporal.

Intervalo de peso (kg)		Número de sobres								
		Mañana			Mediodía			Noche		
		Sobres de 125 mg	Sobres de 250 mg	Sobres de 1.000 mg	Sobres de 125 mg	Sobres de 250 mg	Sobres de 1.000 mg	Sobres de 125 mg	Sobres de 250 mg	Sobres de 1.000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Retraso u olvido de la toma de la dosis Si hay un retraso en la administración de atalureno de menos de 3 horas después de la toma habitual de la mañana o del mediodía, o de menos de 6 horas después de la de la noche, se deberá tomar la dosis sin realizar cambios en la pauta posológica. Si hay un retraso de más de 3 horas después de la toma habitual de la mañana o del mediodía, o de más de 6 horas después de la de la noche, no se debe tomar la dosis, y el paciente debe reanudar su pauta posológica habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis doble o adicional para compensar una dosis olvidada. Es importante administrar la dosis correcta. El aumento de la dosis por encima de la dosis recomendada puede tener como resultado una reducción de la eficacia.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de atalureno en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal y hepática

No se ha establecido ni la seguridad ni la eficacia de atalureno en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía ni la seguridad ni la eficacia de Translarna en niños con edades comprendidas entre los 6 meses y los 5 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Translarna se debe administrar por vía oral después de mezclarlo para formar una suspensión em líquido o con un alimento semisólido.

No se deben abrir los sobres hasta el momento de la preparación de la dosis. Se debe mezclar todo el contenido de cada sobre con un mínimo de 30 ml de líquido (agua, leche o zumo de fruta), o 3 cucharadas soperas de un alimento semisólido (yogur o compota de manzana). La dosis preparada se debe mezclar bien antes de su administración. Se puede aumentar la cantidad de líquido o alimento semisólido según las preferencias del paciente. Los pacientes deben tomar la dosis completa.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No se deben abrir los sobres hasta el momento de la preparación de la dosis. Se debe mezclar todo el contenido de cada sobre con un mínimo de 30 ml de líquido (agua, leche o zumo de fruta) o 3 cucharadas soperas de un alimento semisólido (yogur o compota de manzana). La dosis preparada se debe mezclar bien antes de su administración. Puede aumentarse la cantidad de líquido o alimento semisólido según las preferencias del paciente. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado 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 Norma Farmacológica
- Declaración como Nueva Entidad Química
- Inserto e Información Para Prescribir allegados bajo radicado 20181061596

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, ya que lo presentado corresponde a dos estudios que no permiten soportar la seguridad y eficacia para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que los estudios utilizan como variable principal (cambio en la marcha en 6 minutos desde el inicio hasta la semana 48), en los que no se alcanza una

diferencia estadísticamente significativa, ni es clara la relevancia clínica del efecto logrado.

Adicionalmente, se solicita se aclare y se justifique si el análisis *post hoc* hace parte del diseño inicial del estudio, y el criterio empleado para la determinación del subgrupo.

Por último, la Sala considera que se debe allegar evidencia para los grupos etarios solicitados en la indicación y no incluidos en los estudios clínicos.

3.1.1.7. SIXQUEN

Expediente : 20143889
Radicado : 20181077149
Fecha : 20/04/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene 250mg de Ácido quenodesoxicólico

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura

Indicaciones: El ácido quenodesoxicólico está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios producidos por la deficiencia de la 27-esterol-hidroxilasa (que se manifiesta como xantomatosis cerebrotendinosa (XCT)) en lactantes, niños y adolescentes de edades comprendidas desde 1 mes hasta 18 años, y adultos

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

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

Vigilancia: Después del periodo de inicio, se debe analizar el colestanol, los alcoholes biliares en orina y la actividad hepática como mínimo una vez al año y se debe ajustar la dosis de forma adecuada. Puede ser necesario realizar análisis adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante los periodos de rápido crecimiento, enfermedades simultáneas y embarazo.

Efectos del ácido quenodesoxicólico con otros medicamentos: No se recomienda la administración simultánea de este medicamento con ciclosporina, sirolimus o fenobarbital.

El colestipol o los medicamentos antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y/o esmectita deben tomarse 2 horas antes o 2 horas después del ácido quenodesoxicólico. El ácido quenodesoxicólico se debe tomar una hora antes de la colestiramina o entre 4 y 6 horas después. No se recomienda la administración simultánea de este medicamento con anticonceptivos orales. Las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas en pacientes (adultos y pediátricos) en tratamiento con ácido quenodesoxicólico son generalmente leves o moderadas; las reacciones principales observadas se indican en la tabla siguiente. Los acontecimientos fueron transitorios y no interfirieron en el tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo al sistema de clasificación de órganos, utilizando la terminología siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Término preferido	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Reacciones adversas hepáticas	frecuencia no conocida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En dos estudios observacionales del ácido quenodesoxicólico se notificó un total de tres reacciones adversas en tres de 63 pacientes (población de seguridad). Ninguna de las tres reacciones adversas fue grave. Se produjo un caso de estreñimiento leve intermitente en un adulto y otro en un niño. Se dio un caso de reacciones adversas hepáticas en un lactante de dos semanas diagnosticado con XCT, cuyo caso se trata en la sección siguiente.

Población pediátrica

En dos estudios observacionales del ácido quenodesoxicólico se trató con este medicamento a un total de 14 pacientes pediátricos con XCT: 1 lactante (0 a < 2 años), 6 niños (2 a < 12 años) y 7 adolescentes (12 a < 18 años). Todos los pacientes

pediátricos recibieron una dosis inicial de 15 mg/kg/día. El único lactante incluido en el estudio presentó resultados elevados en las pruebas hepáticas seis semanas después de iniciar el tratamiento. La actividad hepática del lactante se normalizó tras suspender temporalmente el tratamiento con ácido quenodesoxicólico. Se reanudó el tratamiento con ácido quenodesoxicólico y se mantuvo con una dosis inferior, de 5 mg/kg/día, sin que hubiera más complicaciones.

Este caso de reacciones adversas hepáticas en un lactante se presentó con varios factores de confusión, como una infección simultánea de parechovirus, administración simultánea de medicamentos que afectan a la actividad hepática (aciclovir y fenobarbital) y presencia de hiperbilirrubinemia al nacer.

La información de seguridad presentada relacionada con las reacciones adversas hepáticas se deriva de los pacientes pediátricos. Debido a la baja frecuencia de la XCT, los datos publicados de los que se dispone no son suficientes para detectar una diferencia en la seguridad del ácido quenodesoxicólico en los distintos grupos de edades pediátricas o entre pacientes pediátricos y adultos.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con ácido quenodesoxicólico y otros medicamentos administrados de forma simultánea en pacientes con XCT.

Colestipol y medicamentos antiácidos

El ácido quenodesoxicólico no debe administrarse con colestipol ni con medicamentos antiácidos que contengan hidróxido de aluminio y/esmectita (óxido de aluminio), ya que estos preparados se unen al principio activo, el ácido quenodesoxicólico, en el intestino e impiden su reabsorción y eficacia. Si fuera necesario tomar un medicamento que contenga uno de estos principios activos, se debe administrar 2 horas antes o 2 horas después del ácido quenodesoxicólico.

Colestiramina

El ácido quenodesoxicólico no debe administrarse con colestiramina, ya que esta se une al ácido quenodesoxicólico en el intestino impidiendo su reabsorción y eficacia. Si fuera necesaria la administración de colestiramina, el ácido quenodesoxicólico se debe tomar una hora antes de la colestiramina o entre 4 y 6 horas después.

Ciclosporina y sirolimus

Se ha demostrado que la ciclosporina reduce la síntesis del ácido quenodesoxicólico al inhibir la CYP27A1 y al aumentar la actividad de la HMG-CoA-reductasa. Con el sirolimus se ha observado un efecto similar sobre la CYP27A1, aunque con dosis más altas. Se debe evitar la administración simultánea de ácido quenodesoxicólico con

ciclosporina o sirolimus. Si la administración de ciclosporina o sirolimus se considera necesaria, se debe vigilar estrechamente la concentración de los alcoholes biliares en suero y en orina, y se debe ajustar la dosis de ácido quenodesoxicólico de forma adecuada.

Fenobarbital

La administración simultánea de ácido quenodesoxicólico con fenobarbital aumenta la HMG-CoA reductasa y contrarresta uno de los efectos farmacodinámicos de este medicamento en la XCT. Si la administración de fenobarbital se considera necesaria, se debe vigilar estrechamente la concentración de los alcoholes biliares en suero y en orina, y se debe ajustar la dosis de ácido quenodesoxicólico de forma adecuada.

Anticonceptivos orales

La administración de anticonceptivos orales reduce las reservas de ácido quenodesoxicólico. Los anticonceptivos orales pueden, por lo tanto, empeorar la deficiencia subyacente y contrarrestar la eficacia del ácido quenodesoxicólico en la XCT. No se recomienda la administración simultánea de este medicamento con anticonceptivos orales.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de XCT o de errores congénitos de la síntesis de ácidos biliares primarios.

Durante el inicio del tratamiento y el ajuste de dosis, se deben comprobar las concentraciones de colestanol en suero y/o de los alcoholes biliares en orina cada 3 meses hasta que se consiga el control metabólico, y anualmente a partir de ese momento. Se debe establecer la dosis mínima de ácido quenodesoxicólico que reduzca eficazmente el colestanol sérico y/o las concentraciones de alcoholes biliares en orina para que los valores se sitúen dentro de los intervalos normales. También debe vigilarse la actividad hepática. La elevación simultánea de las enzimas hepáticas por encima de los niveles normales puede ser una señal de sobredosis. Después del periodo de inicio, se debe analizar el colestanol, los alcoholes biliares en orina y la actividad hepática como mínimo anualmente y se debe ajustar la dosis adecuadamente. Puede ser necesario realizar análisis adicionales o más frecuentes para vigilar el tratamiento durante los periodos de rápido crecimiento, enfermedades simultáneas y embarazo.

Si la falta de respuesta al tratamiento con ácido quenodesoxicólico en monoterapia persiste, se deben considerar otras opciones de tratamiento.

Posología

Adultos

La dosis inicial en adultos es de 750 mg/día, dividida en tres tomas, siempre que sea suficiente para normalizar el colestanol en suero y/o los alcoholes biliares en orina. A partir de ahí, la dosis diaria puede aumentarse en incrementos de 250 mg hasta un máximo de 1000 mg/día si el colestanol en suero y los alcoholes biliares en orina siguen siendo elevados.

Población pediátrica (1 mes a 18 años)

La dosis inicial en niños es de 5 mg/kg/día dividida en tres tomas. Si la dosis calculada no es un múltiplo de 250 mg, se seleccionará la dosis más próxima por debajo del máximo de 15 mg/kg/día, siempre que sea suficiente para normalizar la concentración de colestanol en suero y/o los alcoholes biliares en orina.

Neonatos de menos de un mes

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de este medicamento en neonatos de menos de un mes de edad. Los datos sobre seguridad actualmente disponibles son limitados.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia renal. No obstante, estos pacientes deben someterse a estrecha vigilancia y la dosis se debe ajustar de forma individual.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, estos pacientes deben someterse a estrecha vigilancia y la dosis se debe ajustar de forma individual.

Forma de administración

Las cápsulas de ácido quenodesoxicólico se pueden tomar con o sin alimentos. Las cápsulas duras deben tomarse enteras y con suficiente cantidad de agua, aproximadamente a la misma hora todos los días. Para los lactantes y niños que no puedan tragarse las cápsulas, estas pueden abrirse con cuidado y añadir su contenido a una solución de bicarbonato de sodio al 8,4 %.

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. 20181077149

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 presentar información clínica adicional que permita despejar las dudas que resultan de la información allegada especialmente en lo relacionado con el diseño metodológico, incluyendo la ausencia de grupo control, la forma como se controlaron los posibles factores confusores y la incertidumbre sobre el real valor clínico de los datos mostrados en la escala de discapacidad dado que no es claro que haya beneficio en el déficit neurológico.

Adicionalmente, el interesado debe justificar por qué solicita la indicación a partir de 1 mes cuando los estudios son a partir de los 2 años. Así como la mayor incidencia de eventos adversos serios (15) presentados en 9 pacientes incluido 1 cáncer de colon.

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1. JARDIANCE 10mg JARDIANCE 25mg

Expediente : 20073387
Radicado : 2017078706/20181008458/20181008454/2017108343
Fecha : 18/01/2018
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:

- Cada Tableta recubierta contiene 10mg de Empagliflozina
- Cada Tableta recubierta contiene 25mg de Empagliflozina

Forma Farmacéutica: Comprimidos Recubiertos

Indicaciones:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada con otros medicamentos hipoglicemiantes, incluyendo insulina, cuando éstos junto con la dieta y el ejercicio no proveen adecuado control de glicemia

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.
- En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.
- Insuficiencia renal grave, menores de 18 años.

Advertencias y Precauciones:

Jardiance® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Cetoacidosis diabética

Se han informado casos raros de cetoacidosis diabética (cad) en pacientes tratados con inhibidores del sgl-2 (transportador de sodio-glucosa tipo 2), incluida la empagliflozina. En varios de los casos informados, la afección se presentó de manera atípica con un aumento apenas moderado de los valores de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250mg/dl).

Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en caso de síntomas inespecíficos, tales como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga inusual o somnolencia.

En caso de presentarse estos síntomas, los pacientes deben evaluarse de inmediato para descartar la presencia de cetoacidosis diabética, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Debe considerarse la suspensión o interrupción temporal de jardiance®, hasta que se aclare la situación.

Los pacientes que pueden presentar mayor riesgo de padecer cad mientras toman inhibidores del sgl-2 son aquellos que siguen una dieta muy baja en carbohidratos (dado que la combinación puede incrementar más la producción de cuerpos cetónicos), pacientes con deshidratación severa, y pacientes con antecedentes de cetoacidosis o que tienen una baja reserva funcional de las células beta. Jardiance® se debe usar con precaución en estos pacientes. Se debe tener precaución al reducir la dosis de insulina] en pacientes que requieran insulina.

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de jardiance® no está recomendado en pacientes con un cuadro persistente de $\text{tfg} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Jardiance® y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del sglt-2 , la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

La frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones de las vías urinarias complicadas (p. ej., pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de la empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, jardiance® debe prescribirse con precaución en estos pacientes.

La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con empagliflozina en esta población.

Solicitud

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos respuesta al Auto No. 2017012147 del 13 de octubre de 2017 y Auto No. 2017014613 del 05 de diciembre de 2017 emitidos con base en el concepto del Acta No. 01 de 2017 Numeral 3.1.2.3., de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones, Advertencias
- Inserto 20170424(MOD)
- Información para prescribir No. 0278-10 (MOD) del 24 de abril de 2017

Nuevas Indicaciones:

Quando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glicémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con eGFR menor de 45 mL / min / 1.73m², Insuficiencia Renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis. En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado.

Menores de 18 años.

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

Empaglifozina no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dl.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les deberían reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Este medicamento se encuentra exclusivamente indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Empaglifozina no está recomendado en pacientes con un cuadro de eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Empagliflozina y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes

en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Empaglifozina debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Empaglifozina en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

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

Nuevas Indicaciones:

Cuando la dieta y el ejercicio no proveen control glicémico adecuado:

- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en terapia combinada, cuando metformina no logra el control glucémico bien sea sola o con otros medicamentos antidiabéticos, incluyendo insulina.
- Para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia en quienes no pueden utilizar metformina.
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular.

Nuevas Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a empagliflozina o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia renal con eGFR menor de 45 mL / min / 1.73m², Insuficiencia Renal grave, enfermedad renal terminal y pacientes en diálisis. En el caso de trastornos hereditarios raros que puedan ser incompatibles con alguno de los excipientes del producto, el uso de este producto está contraindicado. Menores de 18 años.

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

Empagliflozina no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1.

Cetoacidosis diabética

El riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 debe considerarse ante la presencia de sintomatología inespecífica, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, anorexia, sed excesiva, disnea, confusión, o cansancio o somnolencia inusual, incluso con niveles de glucemia menores de 250 mg/dL.

Los factores que deben tenerse en cuenta al inicio y durante el tratamiento con un inhibidor de SGLT2, comprenden situaciones que pueden predisponer a la presentación de cetoacidosis diabética, como deshidratación, restricción de ingesta calórica, reducción de peso, infecciones, cirugía, vómitos, reducción de la dosis de insulina, mal control de la diabetes, o ingesta de alcohol; por lo cual estas situaciones deben tenerse en cuenta al prescribir un tratamiento con un inhibidor de SGLT2.

Si se sospecha el diagnóstico de cetoacidosis se debe suspender el tratamiento y realizar la determinación de cuerpos cetónicos.

Los pacientes que hayan tenido cetoacidosis durante el tratamiento con inhibidores de SGLT2 no se les deberían reintroducir el tratamiento, a no ser que otros factores hayan sido claramente los precipitantes y éstos se hayan resuelto.

En caso de pacientes hospitalizados por cirugía mayor o enfermedad médica grave, el tratamiento con inhibidores de SGLT2 debe interrumpirse hasta que se resuelva la situación.

Este medicamento se encuentra exclusivamente indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Uso en pacientes con deterioro renal

El uso de Empaglifozina no está recomendado en pacientes con un cuadro de eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Monitoreo de la función renal

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia de la empagliflozina es dependiente de la función renal. Por lo tanto, se recomienda evaluar la función renal antes de iniciar la terapia con Empagliflozina y a intervalos periódicos durante el tratamiento, como mínimo una vez al año.

Uso en pacientes con riesgo de depleción del volumen

Con base en el mecanismo de acción de los inhibidores del SGLT-2, la diuresis osmótica que acompaña a la glucosuria terapéutica puede conducir a un ligero descenso de la presión arterial. Por lo tanto, debe tenerse precaución en los pacientes en los cuales un descenso en la presión arterial inducido por la empagliflozina podría suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes en tratamiento con antihipertensivos con antecedentes de hipotensión o pacientes de 75 años de edad en adelante.

En el caso de patologías que pueden conducir a una pérdida de líquidos (p. ej., enfermedad gastrointestinal), se recomienda un monitoreo cuidadoso del estado de volumen (p. ej., examen físico, mediciones de presión arterial, pruebas de laboratorio, incluyendo nivel de hematocrito) y de los electrolitos en los pacientes que reciben empagliflozina. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Empagliflozina hasta que se corrija la pérdida de líquidos.

Infecciones de las vías urinarias

En los estudios combinados doble ciego comparativos con placebo de 18 a 24 semanas de duración, la frecuencia general de infecciones de las vías urinarias informadas como un evento adverso fue más alta que la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 10 mg, y similar a la observada con el placebo en los pacientes tratados con empagliflozina 25 mg. Las infecciones

complicadas de las vías urinarias (incluyendo infecciones serias de las vías urinarias, pielonefritis o urosepsis) se produjeron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con empagliflozina en comparación con aquellos que recibieron placebo. Sin embargo, debe considerarse la interrupción temporal de Empagliflozina en los pacientes con infecciones complicadas de las vías urinarias.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de 75 años de edad o más pueden tener un mayor riesgo de tener un cuadro de depleción de volumen; por lo tanto, Empagliflozina debe prescribirse con precaución en estos pacientes. La experiencia terapéutica en pacientes de 85 años de edad en adelante es limitada. No se recomienda el inicio de un tratamiento con Empagliflozina en esta población.

Posibilidad de riesgo de amputación no traumática de miembros inferiores.

Se ha observado un incremento en los casos de amputación de miembros inferiores principalmente de los dedos de los pies) en ensayos clínicos a largo plazo con otro inhibidor de SGLT2. Se desconoce si esto constituye un efecto de clase. Al igual que para todos los pacientes diabéticos, es importante aconsejar a los pacientes acerca del cuidado rutinario preventivo de los pies.

En cuanto al inserto y la Información para prescribir se recomienda negar por cuanto no se ajusta a las indicaciones conceptuadas.

3.1.2.2. LIPOPLUS 20% (EMULSIÓN PARA PERFUSIÓN IV)

Expediente : 19962049
Radicado : 2017084118 / 20181087697
Fecha : 04/05/2018
Interesado : B. Braun Medical S.A.

Composición:

Cada 1000 mL contienen:
100g de Triglicéridos de Cadena Media
80g de Aceite de Soja Refinado
20g de Triglicéridos Con Ácidos Grasos Omega 3

Forma Farmacéutica: Emulsión Inyectable

Indicaciones:

Aporte de lípidos incluyendo ácidos grasos esenciales omega 6 y ácidos grasos omega 3, como parte de un régimen de nutrición parenteral para adultos, cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. Hiperlipemia grave, alteración grave de la coagulación sanguínea, colestasis intrahepática, insuficiencia renal o hepática grave, infarto de miocardio, enfermedad tromboembólica aguda, embolismo lipídico. Estados de colapso y shock, estados metabólicos inestables, edema pulmonar agudo, hiperhidratación, insuficiencia cardíaca descompensada, deshidratación hipotónica, hipocalcemia.

El interesado solicita ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de Indicaciones y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, Precauciones y advertencias
- Inserto, Información Para Prescribir e Instrucciones de uso (DfU) Versión 09/2016

Nuevas Indicaciones y Grupo Etario:

- Aporte de energía incluyendo un componente lipídico de fácil utilización (triglicéridos de cadena media) y ácidos grasos esenciales omega 6 y omega 3, como parte de la nutrición parenteral cuando la nutrición oral o entérica es imposible, insuficiente, o está contraindicada.
- Lipoplus está indicado para adultos, recién nacidos pretérmino y a término, lactantes y niños de corta edad, niños y adolescentes

Nuevas contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a las proteínas del huevo, pescado, cacahuete o soja, o a alguno de los excipientes
- Hiperlipidemia grave, caracterizada por hipertrigliceridemia (≥ 1000 mg/dl o 11,4 mmol/l)
- Coagulopatía grave
- Colestasis intrahepática
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave, en ausencia de tratamiento de reemplazo renal
- Acontecimientos tromboembólicos agudos, embolia grasa
- Acidosis

Algunas contraindicaciones generales para la nutrición parenteral son las siguientes:

- Situación circulatoria inestable con amenaza vital (estados de colapso y choque)
- Fases agudas de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular
- Estados metabólicos inestables (p. ej., diabetes mellitus descompensada, sepsis grave, coma de origen desconocido)
- Aporte insuficiente de oxígeno celular
- Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiencia cardíaca descompensada

Advertencias y Precauciones:

Se debe vigilar la concentración sérica de triglicéridos al perfundir Lipoplus.

En pacientes en los que se sospechan alteraciones del metabolismo de los lípidos, antes de iniciar la perfusión se debe descartar la hiperlipidemia en ayunas.

En función del estado metabólico del paciente, en ocasiones, puede producirse una hipertrigliceridemia. Si la concentración plasmática de triglicéridos es superior a 4,6 mmol/l (400 mg/dl) en los adultos durante la administración de lípidos, se recomienda reducir la velocidad de perfusión. Se debe interrumpir la perfusión si la concentración plasmática de triglicéridos es superior a 11,4 mmol/l (1000 mg/dl), ya que estas concentraciones se han asociado con un mayor riesgo de pancreatitis aguda.

Antes del comienzo de la perfusión se deben corregir las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o acido-base. La renutrición o reposición de pacientes desnutridos o deficitarios puede causar hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Es necesario realizar una suplementación adecuada de electrolitos de acuerdo con las desviaciones con respecto a los valores normales.

Es necesario realizar controles de los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico, el equilibrio ácido-base, y de los recuentos celulares sanguíneos, el estado de la coagulación, y las funciones hepática y renal.

Cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, temblores, erupción cutánea o disnea) debe llevar a la interrupción inmediata de la perfusión.

El aporte de energía solamente con emulsiones de lípidos podría causar acidosis metabólica. Por lo tanto, se recomienda perfundir, además de la emulsión grasa, una cantidad adecuada de carbohidratos por vía intravenosa o soluciones de aminoácidos que contengan carbohidratos.

En los pacientes que requieren nutrición parenteral completa, se requiere la administración complementaria de carbohidratos, aminoácidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos. Asimismo, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos totales.

La alteración de la capacidad para eliminar triglicéridos puede provocar un «síndrome de sobrecarga grasa» que puede ser causada por sobredosis.

La mezcla con sustancias incompatibles podría llevar a la rotura de la emulsión o a la precipitación de partículas, dando lugar ambas a un riesgo alto de embolia.

La experiencia es todavía limitada en el uso de Lipoplus durante períodos superiores a siete días.

Al igual que con todas las soluciones intravenosas, especialmente para nutrición parenteral, para la perfusión de Lipoplus se requieren estrictas precauciones asépticas. Pacientes con diabetes mellitus, disfunción cardíaca o renal.

Al igual que con todas las soluciones de perfusión de gran volumen, Lipoplus se debe administrar con precaución a los pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Sólo se dispone de experiencia limitada sobre su uso en los pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Pacientes con alteración del metabolismo de los lípidos

Lipoplus se debe administrar con precaución a los pacientes con alteraciones del metabolismo de los lípidos, con aumento de los triglicéridos séricos, p. ej., insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, disfunción hepática, hipotiroidismo (con hipertrigliceridemia), sepsis y síndrome metabólico. Si Lipoplus se administra a pacientes con estas afecciones, se precisará una vigilancia más frecuente de los triglicéridos séricos para garantizar la eliminación de los triglicéridos y unas concentraciones estables de triglicéridos, inferiores a 11,4 mmol/l (1000 mg/dl).

En las hiperlipidemias combinadas y en el síndrome metabólico, las concentraciones de triglicéridos reaccionan a la glucosa, los lípidos y la sobrenutrición. Se debe ajustar la dosis en consecuencia. Se deben evaluar y vigilar otras fuentes de lípidos y glucosa, así como los medicamentos que interfieren en su metabolismo.

La presencia de hipertrigliceridemia 12 horas después de la administración de lípidos también indica un trastorno del metabolismo de los lípidos.

Población pediátrica

Los ácidos grasos libres (AGL) compiten con la bilirrubina por los sitios de unión de la albúmina. Especialmente, los niños muy prematuros pueden presentar un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia, a causa de las concentraciones altas de AGL liberados de los triglicéridos, dando lugar a un cociente AGL/albúmina alto. En los lactantes que reciben alimentación parenteral con riesgo de hiperbilirrubinemia, se deben vigilar las

concentraciones séricas de triglicéridos y bilirrubina, y si se considera necesario, se debe ajustar la velocidad de perfusión de los lípidos.

Durante la perfusión, se debe proteger Lipoplus de la luz de la fototerapia, a fin de reducir la formación de hidroperóxidos de triglicéridos, que son potencialmente dañinos. Se debe vigilar regularmente la concentración sérica de triglicéridos durante la perfusión de Lipoplus (especialmente en los recién nacidos pretérmino que son muy pequeños), especialmente si existe un mayor riesgo de hiperlipidemia (p. ej., en situaciones de estrés o infección). Puede ser aconsejable un aumento gradual de la dosis diaria. En función del estado metabólico del paciente, en ocasiones, puede producirse una hipertrigliceridemia. En los lactantes se debe sopesar la disminución de la dosis si la concentración plasmática de triglicéridos durante la perfusión es superior a 2,8 mmol/l (250 mg/dl). En los niños más mayores y en los adolescentes, se debe sopesar la disminución de la dosis si la concentración plasmática de triglicéridos durante la perfusión es superior a 4,6 mmol/l (400 mg/dl).

Advertencias y precauciones especiales sobre los excipientes

Lipoplus contiene 2,6 mmol/l de sodio. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes con dietas con el sodio controlado.

Interferencia con las pruebas de laboratorio

Los lípidos pueden interferir con ciertas pruebas de laboratorio (como la bilirrubina, la lactato deshidrogenasa o la saturación de oxígeno) cuando la muestra de sangre se extrae antes de haber eliminado los lípidos de la circulación sanguínea, lo cual puede tardar de 4 a 6 horas.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La heparina, administrada en dosis clínicas, provoca una liberación transitoria de lipoproteína lipasa a la circulación sanguínea. Esto puede ocasionar inicialmente un aumento de la lipólisis plasmática, y después, una disminución transitoria del aclaramiento de triglicéridos.

El aceite de soja tiene un contenido natural de vitamina K1. Esto puede interferir con el efecto terapéutico de los derivados cumarínicos, que se deben vigilar estrechamente en los pacientes tratados con dichos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Lipoplus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales llevados a cabo con emulsiones de lípidos que contienen el doble de cantidad de triglicéridos de ácidos omega 3 y una cantidad correspondientemente más pequeña de triglicéridos de ácidos omega 6, en comparación con Lipoplus, no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Puede hacerse necesaria la nutrición parenteral durante el embarazo. Solo se debe administrar Lipoplus a las mujeres embarazadas después de sopesar meticulosamente la relación riesgo-beneficio.

Lactancia

Los componentes y metabolitos de Lipoplus se excretan en la leche materna, pero a las dosis terapéuticas de Lipoplus, no se esperan efectos en los recién nacidos o lactantes en periodo de lactancia. En general, no se recomienda la lactancia para las madres que reciben nutrición parenteral.

Fertilidad

No se dispone de información relativa al uso de Lipoplus.

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

Nuevas Indicaciones y Grupo Etario:

- Aporte de energía incluyendo un componente lipídico (triglicéridos de cadena media) y ácidos grasos esenciales omega 6 y omega 3, como parte de la nutrición parenteral cuando la nutrición oral o entérica es imposible, insuficiente, o está contraindicada.
- Lipoplus está indicado para adultos, recién nacidos pretérmino y a término, lactantes y niños de corta edad, niños y adolescentes

Nuevas contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

- Hipersensibilidad a los principios activos, a las proteínas del huevo, pescado, cacahuete o soja, o a alguno de los excipientes
- Hiperlipidemia grave, caracterizada por hipertrigliceridemia (≥ 1000 mg/dl o 11,4 mmol/l)
- Coagulopatía grave
- Colestasis intrahepática
- Insuficiencia hepática grave
- Insuficiencia renal grave, en ausencia de tratamiento de reemplazo renal
- Acontecimientos tromboembólicos agudos, embolia grasa
- Acidosis

Algunas contraindicaciones generales para la nutrición parenteral son las siguientes:

- Situación circulatoria inestable con amenaza vital (estados de colapso y choque)
- Fases agudas de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular
- Estados metabólicos inestables (p. ej., diabetes mellitus descompensada, sepsis grave, coma de origen desconocido)
- Aporte insuficiente de oxígeno celular
- Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico
- Edema pulmonar agudo
- Insuficiencia cardíaca descompensada

Advertencias y Precauciones:

Se debe vigilar la concentración sérica de triglicéridos al perfundir Lipoplus.

En pacientes en los que se sospechan alteraciones del metabolismo de los lípidos, antes de iniciar la perfusión se debe descartar la hiperlipidemia en ayunas.

En función del estado metabólico del paciente, en ocasiones, puede producirse una hipertrigliceridemia. Si la concentración plasmática de triglicéridos es superior a 4,6 mmol/l (400 mg/dl) en los adultos durante la administración de lípidos, se recomienda reducir la velocidad de perfusión. Se debe interrumpir la perfusión si la concentración plasmática de triglicéridos es superior a 11,4 mmol/l (1000 mg/dl), ya que estas concentraciones se han asociado con un mayor riesgo de pancreatitis aguda.

Antes del comienzo de la perfusión se deben corregir las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o acido-base. La renutrición o reposición de pacientes desnutridos o deficitarios puede causar hipopotasemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Es necesario realizar una suplementación adecuada de electrolitos de acuerdo con las desviaciones con respecto a los valores normales.

Es necesario realizar controles de los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico, el equilibrio acido-base, y de los recuentos celulares sanguíneos, el estado de la coagulación, y las funciones hepática y renal.

Cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, temblores, erupción cutánea o disnea) debe llevar a la interrupción inmediata de la perfusión.

El aporte de energía solamente con emulsiones de lípidos podría causar acidosis metabólica. Por lo tanto, se recomienda perfundir, además de la emulsión grasa,

una cantidad adecuada de carbohidratos por vía intravenosa o soluciones de aminoácidos que contengan carbohidratos.

En los pacientes que requieren nutrición parenteral completa, se requiere la administración complementaria de carbohidratos, aminoácidos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos. Asimismo, se debe garantizar una ingesta adecuada de líquidos totales.

La alteración de la capacidad para eliminar triglicéridos puede provocar un «síndrome de sobrecarga grasa» que puede ser causada por sobredosis.

La mezcla con sustancias incompatibles podría llevar a la rotura de la emulsión o a la precipitación de partículas, dando lugar ambas a un riesgo alto de embolia.

La experiencia es todavía limitada en el uso de Lipoplus durante períodos superiores a siete días.

Al igual que con todas las soluciones intravenosas, especialmente para nutrición parenteral, para la perfusión de Lipoplus se requieren estrictas precauciones asépticas.

Pacientes con diabetes mellitus, disfunción cardíaca o renal.

Al igual que con todas las soluciones de perfusión de gran volumen, Lipoplus se debe administrar con precaución a los pacientes con disfunción cardíaca o renal.

Sólo se dispone de experiencia limitada sobre su uso en los pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal.

Pacientes con alteración del metabolismo de los lípidos

Lipoplus se debe administrar con precaución a los pacientes con alteraciones del metabolismo de los lípidos, con aumento de los triglicéridos séricos, p. ej., insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, disfunción hepática, hipotiroidismo (con hipertrigliceridemia), sepsis y síndrome metabólico. Si Lipoplus se administra a pacientes con estas afecciones, se precisará una vigilancia más frecuente de los triglicéridos séricos para garantizar la eliminación de los triglicéridos y unas concentraciones estables de triglicéridos, inferiores a 11,4 mmol/l (1000 mg/dl).

En las hiperlipidemias combinadas y en el síndrome metabólico, las concentraciones de triglicéridos reaccionan a la glucosa, los lípidos y la sobrenutrición. Se debe ajustar la dosis en consecuencia. Se deben evaluar y vigilar otras fuentes de lípidos y glucosa, así como los medicamentos que interfieren en su metabolismo.

La heparina, administrada en dosis clínicas, provoca una liberación transitoria de lipoproteína lipasa a la circulación sanguínea. Esto puede ocasionar inicialmente un aumento de la lipólisis plasmática, y después, una disminución transitoria del aclaramiento de triglicéridos.

El aceite de soja tiene un contenido natural de vitamina K1. Esto puede interferir con el efecto terapéutico de los derivados cumarínicos, que se deben vigilar estrechamente en los pacientes tratados con dichos medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de Lipoplus en mujeres embarazadas. Los estudios en animales llevados a cabo con emulsiones de lípidos que contienen el doble de cantidad de triglicéridos de ácidos omega 3 y una cantidad correspondientemente más pequeña de triglicéridos de ácidos omega 6, en comparación con Lipoplus, no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Puede hacerse necesaria la nutrición parenteral durante el embarazo. Solo se debe administrar Lipoplus a las mujeres embarazadas después de sopesar meticulosamente la relación riesgo-beneficio.

Lactancia

Los componentes y metabolitos de Lipoplus se excretan en la leche materna, pero a las dosis terapéuticas de Lipoplus, no se esperan efectos en los recién nacidos o lactantes en periodo de lactancia. En general, no se recomienda la lactancia para las madres que reciben nutrición parenteral.

Fertilidad

No se dispone de información relativa al uso de Lipoplus.

Por último, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación conceptuada.

3.1.2.3. PROPESS® OVULOS

Expediente : 208575
Radicado : 20181056483
Fecha : 23/03/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada óvulo contiene 10mg de Dinoprostona (Prostaglandina E 2)

Forma farmacéutica: Óvulo

Indicaciones: Indicado para iniciar y/o continuar la maduración de cuello uterino en pacientes cuyo embarazo ha llegado a termino (después de 38 semanas de gestacion), con un valor de bishop inferior o igual a 6 y con una presentación cefálica de un solo feto.

Contraindicaciones: En los siguientes casos propess no deberá ser utilizado o seguir colocado:

1. cuando el trabajo de parto ha comenzado.
2. cuando se está administrando fármacos oxitócicos u otros agentes de inducción del trabajo de parto.
3. condiciones en las que se considera inapropiado exponer a la mujer a contracciones fuertes y prolongadas, tales como:
 - a. previa cirugía mayor del útero, por ejemplo una cesárea,
 - b. desproporción cefalopélvica
 - c. presentación fetal anómala;
 - d. sospecha o evidencia de sufrimiento fetal;
 - e. previa cirugía mayor (p.ej. distinta de biopsias y la abrasión cervical) o ruptura del cervix;
4. cuando existe enfermedad inflamatoria pélvica, a menos que se haya implementado un tratamiento previo adecuado.
5. cuando exista hipersensibilidad a la prostaglandina e2 o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
6. existe placenta previa o sangrado vaginal de causa desconocida durante el presente embarazo.

Advertencias y precauciones:

Las condiciones del cuello uterino serán evaluadas cuidadosamente antes de utilizar propess. Después de la introducción, se realizará un monitoreo regular de la actividad uterina y del estado del feto. Solamente se debe utilizar propess/ si existen medios que permitan un monitoreo continuo fetal y uterino. Si apareciera cualquier signo de complicación en la madre o en el feto, o si ocurrieran reacciones adversas, el óvulo se extraerá de la vagina.

La experiencia con propess es limitada en pacientes con ruptura de membranas. Por lo tanto, propess deberá ser usado con precaución en estas pacientes. Se deberá prestar especial atención a la actividad uterina y a la condición fetal, ya que la liberación de dinoprostona del inserto puede verse afectada en presencia del líquido amniótico. Propess debe ser utilizado con cuidado en pacientes con antecedentes de hipertensión uterina, glaucoma o asma.

Antes de la administración de dinoprostona, se debe interrumpir la administración de fármacos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico.

Si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas, existe la posibilidad de hipertonía uterina o ruptura y el óvulo debe extraerse inmediatamente.

Se ha descrito ruptura uterina asociada con el uso de propess, principalmente en pacientes con afecciones dentro del grupo de contraindicaciones.

Por lo tanto, no se debe administrar propess a pacientes con antecedentes de cesárea o cirugía uterina debido al riesgo potencial de ruptura uterina y las complicaciones obstétricas asociadas.

Propess se debe utilizar con precaución cuando existe un embarazo múltiple. No se han llevado a cabo estudios en el caso de embarazos múltiples. Propess se debe utilizar con precaución cuando la paciente ha tenido más de tres partos a término. No se han llevado a cabo estudios en el caso de mujeres con más de tres partos a término. No se recomienda una segunda dosis de propess ya que no se han estudiado sus efectos.

No se ha estudiado específicamente el uso del producto en pacientes con enfermedades que pueden afectar el metabolismo o la excreción de dinoprostona, por ejemplo, enfermedades pulmonares, hepáticas o renales. No se recomienda el empleo del producto en tales pacientes.

Las mujeres de 35 años en adelante, mujeres con complicaciones durante el embarazo tales como diabetes gestacional, hipertensión arterial o hipotiroidismo, y mujeres en edad gestacional por encima de 40 semanas tienen mayor riesgo posparto de desarrollar coagulación intravascular diseminada (cid). Estos factores pueden también aumentar el riesgo de coagulación intravascular diseminada en mujeres con trabajo de parto inducido farmacológicamente.

Por lo tanto, la dinoprostona debe ser usada con precaución en estas mujeres. En la fase de posparto inmediata, el médico deberá investigar detenidamente si existen signos precoces de desarrollo de cid (por ejemplo, fibrinólisis).

El profesional de la salud debe ser consciente de que, al igual que con otros métodos de inducción del trabajo de parto, la dinoprostona puede causar desprendimiento prematuro e involuntario de la placenta y la consiguiente embolización del tejido antigénico, lo cual puede, en casos raros, ocasionar el desarrollo del síndrome anafilactoide del embarazo (embolismo del líquido amniótico).

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 Advertencias y Precauciones
- Modificación de Interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión: R-Company Core Data Sheet-5971; Ver. 2.0

Nuevas Indicaciones:

Iniciación de la maduración cervical en pacientes a término (a partir de las 37 semanas de gestación cumplidas)

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

Las condiciones del cuello uterino deben evaluarse cuidadosamente antes de utilizar Propess. Después de la inserción, la actividad uterina y la condición fetal deben monitorearse regularmente. Propess solo debe usarse si hay instalaciones disponibles para la monitorización fetal y uterina continua. Si hay alguna sugerencia de complicaciones maternas o fetales o si se producen efectos adversos, se debe extraer el óvulo de la vagina.

La experiencia de Propess en pacientes con ruptura de membranas es limitada.

Por lo tanto, Propess debe usarse con precaución en estas pacientes. Dado que la liberación de dinoprostona del inserto puede verse afectada en presencia de líquido amniótico, se debe prestar especial atención a la actividad uterina y al estado fetal.

Propess debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión uterina, glaucoma o asma.

La medicación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico, debe suspenderse antes de la administración de dinoprostona.

Si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas, existe la posibilidad de hipertonía o ruptura uterina y el óvulo debe retirarse inmediatamente.

Se ha descrito ruptura uterina asociada con el uso de Propess, principalmente en pacientes con condiciones contraindicadas

Por lo tanto, Propess no debe administrarse a pacientes con antecedentes de cesárea o cirugía uterina dado el riesgo potencial de ruptura uterina y las complicaciones obstétricas asociadas.

Propess debe usarse con precaución cuando hay un embarazo múltiple. No se han realizado estudios en embarazo múltiple.

Propess debe usarse con precaución cuando la mujer ha tenido más de tres partos a término completo. No se han realizado estudios en mujeres con más de tres partos a término completo.

Nuevas indicaciones: Iniciación de la maduración cervical en pacientes a término (a partir de las 37 semanas de gestación cumplidas), con un valor de bishop inferior o igual a 6.

Nuevas Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

Las condiciones del cuello uterino deben evaluarse cuidadosamente antes de utilizar Propess. Después de la inserción, la actividad uterina y la condición fetal deben monitorearse regularmente. Propess solo debe usarse si hay instalaciones disponibles para la monitorización fetal y uterina continua. Si hay alguna sugerencia de complicaciones maternas o fetales o si se producen efectos adversos, se debe extraer el óvulo de la vagina.

La experiencia de Propess en pacientes con ruptura de membranas es limitada. Por lo tanto, Propess debe usarse con precaución en estas pacientes. Dado que la liberación de dinoprostona del inserto puede verse afectada en presencia de líquido amniótico, se debe prestar especial atención a la actividad uterina y al estado fetal.

Propess debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión uterina, glaucoma o asma.

La medicación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico, debe suspenderse antes de la administración de dinoprostona.

Si las contracciones uterinas son prolongadas o excesivas, existe la posibilidad de hipertensión o ruptura uterina y el óvulo debe retirarse inmediatamente.

Se ha descrito ruptura uterina asociada con el uso de Propess, principalmente en pacientes con condiciones contraindicadas

Por lo tanto, Propess no debe administrarse a pacientes con antecedentes de cesárea o cirugía uterina dado el riesgo potencial de ruptura uterina y las complicaciones obstétricas asociadas.

Propess debe usarse con precaución cuando hay un embarazo múltiple. No se han realizado estudios en embarazo múltiple.

Propess debe usarse con precaución cuando la mujer ha tenido más de tres partos a término completo. No se han realizado estudios en mujeres con más de tres partos a término completo.

No se recomienda una segunda dosis de Propess ya que no se han estudiado sus efectos.

No se ha estudiado específicamente el uso del producto en pacientes con enfermedades que podrían afectar el metabolismo o la excreción de dinoprostona, por ejemplo, enfermedad pulmonar, hepática o renal. No se recomienda el uso del producto en tales pacientes.

Las mujeres de 35 años en adelante, mujeres con complicaciones durante el embarazo tales como diabetes gestacional, hipertensión arterial o hipotiroidismo, y mujeres en edad gestacional por encima de 40 semanas tienen un mayor riesgo posparto de desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID). Estos factores pueden aumentar adicionalmente el riesgo de coagulación intravascular diseminada en mujeres con trabajo de parto inducido farmacológicamente. Por lo tanto, la dinoprostona debe usarse con precaución en estas mujeres.

En la fase de posparto inmediato, el médico deberá observar cuidadosamente los signos tempranos de una CID en desarrollo (por ejemplo, fibrinólisis).

El médico debe estar alerta que, al igual que con otros métodos de inducción del trabajo de parto, el uso de dinoprostona puede provocar el desprendimiento inadvertido de la placenta y la posterior embolización del tejido antigénico, que en casos raros, ocasiona el desarrollo del síndrome anafilactoide del embarazo (embolismo del líquido amniótico)

Nuevas Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- No se han realizado estudios específicos de interacción con Propess.
- Las prostaglandinas potencian el efecto uterotónico de los fármacos oxitócicos. Por lo tanto, Propess no debe usarse simultáneamente con fármacos oxitócicos.
- La medicación con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, incluido el ácido acetilsalicílico, debe suspenderse antes de la administración de dinoprostona

Por último, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a la indicación conceptuada.

3.1.2.4. SILOTRIF 4mg SILOTRIF 8mg

Expediente : 20070804/20070806
Radicado : 20181060249/20181060257
Fecha : 23/03/2018

Interesado : MSN Labs Americas S.A.S

Composición:

- Cada Cápsula Dura contiene Silodosina 4mg
- Cada Cápsula Dura contiene Silodosina 8mg

Forma farmacéutica: Cápsula Dura

Indicaciones: Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).

Contraindicaciones: Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min), insuficiencia hepática grave (child-pugh de 10 o más), la administración conjunta con inhibidores potentes de cyp3a4 (por ejemplo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir).

Precauciones: antes del iniciar el tratamiento con silodosina, en todos los pacientes con diagnóstico de hpb se debe descartar carcinoma de la próstata.

- Embarazo: categoría b. no indicado para su uso en mujeres.
- Lactancia: desconocido. no está indicado el uso de silodosina en mujeres.
- Niños: la seguridad y eficacia no se ha establecido.
- Ancianos: el riesgo de hipotensión ortostática puede ser aumentado.
- Función Renal: las concentraciones en plasma fueron aproximadamente 3 veces mayores y la vida media se prolongó 2 veces en individuos con insuficiencia renal moderada. utilizar con precaución y en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia renal moderada. está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml / min).
- Función hepática: está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Otros: muy ocasionalmente puede aparecer deterioro cognitivo y motor, síndrome del iris flácido intraoperatorio durante la cirugía de catarata en pacientes que reciben tratamiento o previamente tratados con alfa-1 bloqueantes.
- Hipotensión ortostática: hipotensión postural, con o sin síntomas, puede ocurrir al inicio del tratamiento.
- Cáncer de próstata: descartar antes de comenzar la terapia.
- Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas, tipo angioedema, asma, urticaria y shock anafiláctico.

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

- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias
- Modificación de Interacciones
- Información Para Prescribir allegada mediante radicado 20181060249

Nuevas Indicaciones:

Silodosin 4mg:

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).
Tratamiento de la Eyaculación Prematura en adultos, mayores de 18 años (4 mg)

Silodosin 8mg:

Tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia prostática benigna (HPB).
Coadyuvante en el Tratamiento Médico Expulsivo de Cálculos Ureterales distales ≤ 10 mm en adultos, mayores de 18 años (8 mg)

Nuevas Contraindicaciones, Precauciones y Advertencias:

Silodosin 8mg: Adicionar: “El tratamiento médico expulsivo de la litiasis ureteral con silodosina debe contemplarse racionalmente como una alternativa, en el contexto de las condiciones clínicas propias de cada paciente y sus comorbilidades, como una opción de terapia médica expulsiva de litiasis ureteral distal en cálculos no complicados, ni impactados, de menos de 10 mm de diámetro. No hay estudios de silodosina ni otros alfabloqueadores en el tratamiento de la urolitiasis en niños; por tanto, se contraindica su uso en este grupo etario

Nuevas Interacciones: Adicionar “Se debe ejercer precaución en el uso concomitante de IPDE5 y silodosina, así como otros agentes con eventuales efectos hipotensores como analgésicos opioides, sedantes y ansiolíticos, antidepresivos tales como la clomipramina y los ISRS, entre otros, por eventuales eventos de hipotensión postural”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que en cuanto a la indicación para el tratamiento de la eyaculación prematura e indicación coadyuvante en el tratamiento médico expulsivo de cálculos uroteriales distales debe allegar estudios clínicos comparativos que permitan establecer un balance riesgo beneficio favorable, dado que lo allegado corresponde a estudios clínicos con comparadores no aprobados para las indicaciones solicitadas.

Así mismo, se debe anexar la información para prescribir por cuanto no se encontró en la documentación allegada.

3.1.2.5 OCTOSTIM® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19917457
 Radicado : 20181064472
 Fecha : 05/04/2018
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada mL contiene 15mcg de Desmopresina Acetato

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acortamiento o normalización de los tiempos prolongados de sangrado con anterioridad a una terapéutica invasiva o una operación diagnóstica, o para el control terapéutico del sangrado en pacientes con tiempo prolongado de sangrado como consecuencia de una disfunción trombocitaria congénita o inducida por drogas, uremia o cirrosis hepática.

Para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia a leve y enfermedad de von willebrand que respondan positivamente a la dosis de prueba. Incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas.

Contraindicaciones:

- Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina que exceda los 40 ml/kg/24 horas).
- historia de angina inestable y/o insuficiencia cardiaca o que se sospeche, así como cualquier otra condición que requiera del tratamiento con diuréticos.
- hiponatremia conocida
- enfermedad de von willebrand tipo IIB.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Julio, 2017/versión 2.0
- Información para prescribir Julio, 2017/Versión 2.0

Nueva dosificación:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
 Carrera 10 N.º 64/28
 PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Posología y método de administración

Posología

Acortamiento, normalización o control terapéutico del sangrado o profilaxis del sangrado antes de un procedimiento invasivo en pacientes con tiempo prolongado de sangrado 0,3 µg/kg de peso corporal por vía subcutánea o diluidos hasta 50 - 100 ml con solución fisiológica salina y administrado como infusión intravenosa durante 15 a 30 minutos.

Si se obtiene un efecto positivo, puede repetirse la dosis inicial de OCTOSTIM 1 a 2 veces, a intervalos de 12 a 24 horas (11). Ulteriores/Posteriores repeticiones de la dosis podrían resultar en un efecto reducido.

En pacientes con hemofilia A, el incremento deseado en el VIII:C se aprecia con el mismo criterio que en el tratamiento con factor VIII:C concentrado. Si la infusión de OCTOSTIM no condujese al incremento deseado en la concentración de VIII:C en plasma, el tratamiento podría ser complementado con la administración de factor VIII concentrado.

Determinación de los factores de coagulación y el tiempo de sangrado antes del tratamiento con OCTOSTIM: Los niveles plasmáticos de VIII:C y vWF:Ag se incrementan sustancialmente luego de la administración de desmopresina. Sin embargo, no ha sido posible establecer una correlación entre la concentración plasmática de estos factores y el tiempo de sangrado, ya sea antes o después de la desmopresina. Por lo tanto, de ser posible, el efecto de la desmopresina sobre el tiempo de sangrado debe ser evaluado individualmente en cada paciente.

El análisis del tiempo de sangrado deberá ser estandarizado tanto como sea posible, p. ej., utilizando Simplate II. La determinación del tiempo de sangrado y los niveles plasmáticos de los factores de coagulación deberían ser conducidas en cooperación o consulta con los Laboratorios de Coagulación del país (8, 10).

Control del tratamiento

La concentración de VIII: C debe ser monitoreada regularmente debido a que en algunos pocos casos se ha observado que el efecto disminuye con dosis repetidas.

La presión sanguínea del paciente debería ser monitoreada cuidadosamente en conexión con la administración de OCTOSTIM.

Posología para poblaciones especiales

Insuficiencia renal

OCTOSTIM inyectable debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica

Acortamiento, normalización o control terapéutico del sangrado o profilaxis del sangrado antes de un procedimiento invasivo

Método de administración

La inyección se administra por vía subcutánea o por infusión intravenosa.

Para conocer las instrucciones de uso y manipulación del producto medicinal, ver la sección Instrucciones para su uso / manipulación.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Octostim solución inyectable está indicado en caso de:

- Acortamiento o normalización de los tiempos prolongados de sangrado con anterioridad a una terapéutica invasiva o una operación diagnóstica, o para el control terapéutico del sangrado en pacientes con tiempo prolongado de sangrado como consecuencia de una disfunción trombocitaria congénita o inducida por drogas, uremia, cirrosis hepática, o en pacientes con tiempo prolongado de sangrado de etiología desconocida.
- Para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia A leve y enfermedad de von Willebrand que respondan positivamente a la dosis de prueba. Incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección Lista de excipientes.
- Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina que exceda los 40 ml/kg/24 horas)
- Historia de angina inestable y/o insuficiencia cardíaca conocida o que se sospeche, así como cualquier otra condición que requiera del tratamiento con diuréticos
- Hiponatremia conocida
- Síndrome de secreción inadecuada de HAD(SIADH)
- Enfermedad de von Willebrand tipo IIB

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Advertencias especiales

Cuando se prescribe OCTOSTIM inyectable, se recomienda mantener el equilibrio electrolítico y de los fluidos. El tratamiento sin disminución concomitante de la ingesta de fluidos puede provocar retención de fluidos o hiponatremia, acompañada o no por signos y síntomas de advertencia, ver la sección Efectos indeseables

Además de las pruebas de la capacidad de concentración renal:

Cuando se la utiliza para fines diagnósticos, la ingesta de fluidos debe limitarse a un máximo de 0,5 l para saciar la sed desde 1 hora antes hasta 8 horas después de la administración. Las pruebas de la capacidad de concentración renal en niños menores de 1 año deben realizarse exclusivamente en un hospital y bajo estricta supervisión

Además del uso hemostático:

Los beneficios de la desmopresina frente a otras terapias hemostáticas deben evaluarse cuidadosamente en los casos en que se requiere hemostasis prolongada, incluido el sangrado posoperatorio activo y el sangrado de várices en los pacientes con cirrosis.

Deben tomarse medidas para prevenir el exceso de fluidos en los pacientes que requieren tratamiento con agentes diuréticos.

Se debe prestar especial atención al riesgo de retención de fluidos/hiponatremia (ver la sección Efectos indeseables). La ingesta de fluidos debería ser restringida al mínimo posible y el peso corporal debería ser controlado regularmente. Debe disminuirse drásticamente la ingesta de fluidos y suspenderse la administración de OCTOSTIM si hubiera un incremento gradual de peso corporal, disminución del sodio sérico a menos de 130 mmol/l o de la osmolalidad del plasma por debajo de los 270 mOsm/kg de peso corporal.

OCTOSTIM inyectable no reduce el tiempo de sangrado prolongado en caso de trombocitopenia.

Precauciones

Considerar la presencia de insuficiencia vesical grave y la obstrucción de la salida antes de iniciar el tratamiento para diabetes insípida central.

Deben tomarse precauciones en los pacientes con riesgo de presión intracraneal alta.

Los lactantes, las personas de edad avanzada/ancianos y los pacientes con concentraciones de sodio sobre el límite inferior normal pueden tener mayor riesgo de hiponatremia. El tratamiento con Octostim inyectable debe interrumpirse o debe ser ajustado cuidadosamente durante las enfermedades intercurrentes agudas caracterizadas por el desequilibrio electrolítico o de fluidos (como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis) así como ante un sangrado excesivo, y monitorear estrechamente el equilibrio electrolítico y de fluidos.

Debe prestarse especial atención cuando se coadministra desmopresina con otros medicamentos que afectan la homeostasis del agua o del sodio. En los pacientes que reciben terapia crónica con medicamentos que afectan la homeostasis del agua o del sodio, administrar Octostim inyectable luego de confirmar concentraciones normales iniciales de sodio.

Deben tomarse precauciones en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (depuración de creatinina inferior a 50 ml/min).

No debe utilizarse Octostim inyectable en los pacientes con hipersensibilidad a la desmopresina o a cualquiera de los excipientes del producto.

Debido a los informes postcomercialización de Octostim inyectable sobre trombosis venosa profunda, accidente y trastorno cerebrovascular (ACV), trombosis cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho y dolor de pecho, deben tomarse consideraciones antes de utilizar OCTOSTIM inyectable en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con factores de riesgos y antecedentes de trombosis, trombofilia y enfermedad cardiovascular conocida.

Nuevas efectos adversos:

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa informada con mayor frecuencia con Octostim inyectable durante la experiencia postcomercialización fue la hiponatremia. La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, náuseas, vómitos, intoxicación con agua, aumento de peso, malestar general, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, confusión, disminución de la conciencia, edemas locales (periféricos o en el rostro) o generalizados, y en los casos graves, edema cerebral, encefalopatía hiponatrémica, convulsiones y coma.

Se informaron raros casos de reacciones de hipersensibilidad grave, que incluyeron choque y reacción anafilácticas, asociados a Octostim inyectable.

Lista tabulada reacciones adversas

La tabla siguiente se basa en la frecuencia de reacciones adversas al medicamento informadas en los estudios clínicos con inyecciones de OCTOSTIM (n = 76), combinada con la experiencia postcomercialización de OCTOSTIM inyectable. Las reacciones observadas solo en el marco postcomercialización o con otras formulaciones de desmopresina se agregaron en la columna de frecuencia 'desconocida'. La tabla siguiente presenta las frecuencias de las reacciones adversas informadas. Las reacciones se clasificaron de acuerdo con la frecuencia y la clase de sistema y órgano. Las categorías de frecuencia se definen conforme a la siguiente

convención: comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento informadas (estudios clínicos, informes espontáneos, incluida la bibliografía)

Clase de sistema y órgano según el MedDRA	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raros (1/1000)	Muy raros ($< 1/10,000$)	Desconocida ⁴
Trastornos del sistema inmunitario				Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y otras condiciones alérgicas serias
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hiponatremia	Intoxicación con agua ¹ Aumento de peso ¹
Trastornos psiquiátricos				Estado de confusión ¹
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ²	Mareos ²		Coma ¹ Pérdida de la conciencia ^{1,3} Encefalopatía hiponatrémica ¹ Edema cerebral ^{1,3} Convulsiones ¹
Trastornos del cardíacos	Taquicardia			Infarto de miocardio ³ Angina de pecho ³ Dolor de pecho ³
Trastornos del vasculares	Ruboración Hipotensión			Trombosis venosa profunda ³ Accidente o trastorno cerebrovascular (ACV) ³ Trombosis cerebral ³ Hipertensión ³
Trastornos del respiratorios, torácicos y mediastínicos				Disnea Embolia pulmonar ³
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ² Dolor Abdominal ¹			Vómitos ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Erupción máculopapular Erupción eritematosa Erupción macular Urticaria Eritema Prurito Erupción
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración	Fatiga			Edemas locales (periféricos o en el rostro) o generalizados ² Reacciones en el lugar de inyección/infusión, incluye

Clase de sistema y órgano según el MedDRA	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raros (1/1000)	Muy raros ($< 1/10\ 000$)	Desconocida ⁴
				inflamación, dolor, extravasación, eritema, amoratamiento y nódulos Escalofríos ³ Malestar ¹

1. Informado con hiponatremia
2. Informado con o sin hiponatremia
3. Informado principalmente en las indicaciones hematológicas (dosis alta)
4. Reacciones adversas al medicamento de informes espontáneos (frecuencia desconocida). Las reacciones adversas al medicamento se extrajeron de la experiencia postcomercialización con OCTOSTIM a través de informes de casos espontáneos y casos de la bibliografía. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, es imposible estimar de forma confiable la frecuencia y, por lo tanto, se las clasificó como de frecuencia “desconocida”. Las reacciones adversas al medicamento se presentan de acuerdo con las clases de sistema y órgano del MedDRA. Dentro de cada clase de sistema y órgano, las reacciones adversas al medicamento (ADR) figuran en orden de gravedad decreciente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante la experiencia postcomercialización, la reacción adversa informada con mayor frecuencia con OCTOSTIM fue la hiponatremia. La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, náuseas, vómitos, intoxicación con agua, aumento de peso, malestar general, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, estado de confusión, disminución de la conciencia, edemas locales (periféricos o en el rostro) o generalizados, y en los casos graves, edema cerebral, encefalopatía hiponatrémica, convulsiones y coma. Se han informado náuseas, vómitos, dolor de cabeza y mareos sin que se registrara hiponatremia. La hiponatremia es una consecuencia del efecto antidiurético, es causada por la mayor reabsorción de agua en los túbulos renales y de la dilución osmótica del plasma. Debe prestarse especial atención a las precauciones indicadas en la sección Advertencias y precauciones especiales para su uso.

La hiponatremia es reversible. El tratamiento debe ser individual y debe evitarse la sobrecorrección rápida para reducir el riesgo de otras complicaciones.

En la experiencia postcomercialización, se informaron reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones alérgicas locales, como disnea, eritema, edemas locales (periféricos o en el rostro) o generalizados, prurito, erupción, erupción macular, erupción máculopapular, erupción eritematosa, placas en la piel y urticaria, asociadas a la inyección de Octostim. Se informaron reacciones de hipersensibilidad más serias, incluidos choque y reacción anafiláctoides, asociadas a la inyección de Octostim. Las reacciones alérgicas habitualmente se presentan pronto después de la

administración del medicamento y pueden presentarse durante el primer uso o después de la exposición reiterada a la inyección de Octostim.

Se informaron raros casos postcomercialización de trombosis venosa profunda, accidente/trastorno cerebrovascular (embolia), trombosis cerebral, embolia pulmonar, infarto de miocardio, angina de pecho y dolor de pecho en pacientes tratados con desmopresina. Debido a factores de confusión o a información faltante, no se puede establecer ni confirmar una relación causal con la inyección de Octostim.

Población pediátrica

Los datos de reacciones adversas de los estudios clínicos en niños son muy limitados.

Otras poblaciones especiales

Las personas de edad avanzada y los pacientes con concentraciones séricas de sodio en el límite inferior normal pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiponatremia.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debe prestarse especial atención al coadministrar desmopresina con medicamentos que afectan la homeostasis del agua o del sodio, por ejemplo, opioides, inhibidores selectivos de la absorción de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), clorpromazina, carbamazepina y algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilúreas, puesto que el uso concurrente puede provocar mayor riesgo de retención de fluidos/hiponatremia.

Es poco probable que Octostim inyectable interactúe con medicamentos que afectan el metabolismo hepático, dado que se demostró que Octostim inyectable no sufre un metabolismo hepático significativo en estudios in vitro con microsomas humanos. No obstante, aún no se han realizado estudios de interacción in vivo formales.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Inserto Julio, 2017/versión 2.0**

- Información para prescribir Julio, 2017/Versión 2.0

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Posología

Acortamiento, normalización o control terapéutico del sangrado o profilaxis del sangrado antes de un procedimiento invasivo en pacientes con tiempo prolongado de sangrado 0,3 µg/kg de peso corporal por vía subcutánea o diluidos hasta 50 - 100 ml con solución fisiológica salina y administrado como infusión intravenosa durante 15 a 30 minutos.

Si se obtiene un efecto positivo, puede repetirse la dosis inicial de OCTOSTIM 1 a 2 veces, a intervalos de 12 a 24 horas (11). Ulteriores/Posteriores repeticiones de la dosis podrían resultar en un efecto reducido.

En pacientes con hemofilia A, el incremento deseado en el VIII:C se aprecia con el mismo criterio que en el tratamiento con factor VIII:C concentrado. Si la infusión de OCTOSTIM no condujese al incremento deseado en la concentración de VIII:C en plasma, el tratamiento podría ser complementado con la administración de factor VIII concentrado.

Determinación de los factores de coagulación y el tiempo de sangrado antes del tratamiento con OCTOSTIM: Los niveles plasmáticos de VIII:C y vWF:Ag se incrementan sustancialmente luego de la administración de desmopresina. Sin embargo, no ha sido posible establecer una correlación entre la concentración plasmática de estos factores y el tiempo de sangrado, ya sea antes o después de la desmopresina. Por lo tanto, de ser posible, el efecto de la desmopresina sobre el tiempo de sangrado debe ser evaluado individualmente en cada paciente.

El análisis del tiempo de sangrado deberá ser estandarizado tanto como sea posible, p. ej., utilizando Simplate II. La determinación del tiempo de sangrado y los niveles plasmáticos de los factores de coagulación deberían ser conducidas en cooperación o consulta con los Laboratorios de Coagulación del país (8, 10).

Control del tratamiento

La concentración de VIII: C debe ser monitoreada regularmente debido a que en algunos pocos casos se ha observado que el efecto disminuye con dosis repetidas.

La presión sanguínea del paciente debería ser monitoreada cuidadosamente en conexión con la administración de OCTOSTIM.

Posología para poblaciones especiales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.º 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Insuficiencia renal

OCTOSTIM inyectable debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave

Insuficiencia hepática

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica

Acortamiento, normalización o control terapéutico del sangrado o profilaxis del sangrado antes de un procedimiento invasivo

Método de administración

La inyección se administra por vía subcutánea o por infusión intravenosa.

Para conocer las instrucciones de uso y manipulación del producto medicinal, ver la sección Instrucciones para su uso / manipulación.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Octostim solución inyectable está indicado en caso de:

- **Acortamiento o normalización de los tiempos prolongados de sangrado con anterioridad a una terapéutica invasiva o una operación diagnóstica, o para el control terapéutico del sangrado en pacientes con tiempo prolongado de sangrado como consecuencia de una disfunción trombocitaria congénita o inducida por drogas, uremia, cirrosis hepática, o en pacientes con tiempo prolongado de sangrado de etiología desconocida.**
- **Para el control terapéutico del sangrado y la profilaxis del sangrado en conexión con procedimientos quirúrgicos menores en pacientes con hemofilia A leve y enfermedad de von Willebrand que respondan positivamente a la dosis de prueba. Incluso formas moderadas de la enfermedad pueden ser tratadas.**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

- **Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección Lista de excipientes.**
- **Polidipsia habitual o psicogénica (resultante en una producción de orina que exceda los 40 ml/kg/24 horas)**
- **Historia de angina inestable y/o insuficiencia cardíaca conocida o que se sospeche, así como cualquier otra condición que requiera del tratamiento con diuréticos**
- **Hiponatremia conocida**

- Síndrome de secreción inadecuada de HAD(SIADH)
- Enfermedad de von Willebrand tipo IIB

Advertencias y precauciones especiales para su uso

Advertencias especiales

Cuando se prescribe OCTOSTIM inyectable, se recomienda mantener el equilibrio electrolítico y de los fluidos. El tratamiento sin disminución concomitante de la ingesta de fluidos puede provocar retención de fluidos o hiponatremia, acompañada o no por signos y síntomas de advertencia, ver la sección Efectos indeseables

Además de las pruebas de la capacidad de concentración renal:

Cuando se la utiliza para fines diagnósticos, la ingesta de fluidos debe limitarse a un máximo de 0,5 l para saciar la sed desde 1 hora antes hasta 8 horas después de la administración. Las pruebas de la capacidad de concentración renal en niños menores de 1 año deben realizarse exclusivamente en un hospital y bajo estricta supervisión

Además del uso hemostático:

Los beneficios de la desmopresina frente a otras terapias hemostáticas deben evaluarse cuidadosamente en los casos en que se requiere hemostasis prolongada, incluido el sangrado posoperatorio activo y el sangrado de várices en los pacientes con cirrosis.

Deben tomarse medidas para prevenir el exceso de fluidos en los pacientes que requieren tratamiento con agentes diuréticos.

Se debe prestar especial atención al riesgo de retención de fluidos/hiponatremia (ver la sección Efectos indeseables). La ingesta de fluidos debería ser restringida al mínimo posible y el peso corporal debería ser controlado regularmente. Debe disminuirse drásticamente la ingesta de fluidos y suspenderse la administración de OCTOSTIM si hubiera un incremento gradual de peso corporal, disminución del sodio sérico a menos de 130 mmol/l o de la osmolalidad del plasma por debajo de los 270 mOsm/kg de peso corporal.

OCTOSTIM inyectable no reduce el tiempo de sangrado prolongado en caso de trombocitopenia.

Precauciones

Considerar la presencia de insuficiencia vesical grave y la obstrucción de la salida antes de iniciar el tratamiento para diabetes insípida central.

Deben tomarse precauciones en los pacientes con riesgo de presión intracraneal alta.

Los lactantes, las personas de edad avanzada/ancianos y los pacientes con concentraciones de sodio sobre el límite inferior normal pueden tener mayor riesgo de hiponatremia. El tratamiento con Octostim inyectable debe interrumpirse o debe ser ajustado cuidadosamente durante las enfermedades intercurrentes agudas caracterizadas por el desequilibrio electrolítico o de fluidos (como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis) así como ante un sangrado excesivo, y monitorear estrechamente el equilibrio electrolítico y de fluidos.

Debe prestarse especial atención cuando se coadministra desmopresina con otros medicamentos que afectan la homeostasis del agua o del sodio. En los pacientes que reciben terapia crónica con medicamentos que afectan la homeostasis del agua o del sodio, administrar Octostim inyectable luego de confirmar concentraciones normales iniciales de sodio.

Deben tomarse precauciones en los pacientes con insuficiencia renal moderada y grave (depuración de creatinina inferior a 50 ml/min).

No debe utilizarse Octostim inyectable en los pacientes con hipersensibilidad a la desmopresina o a cualquiera de los excipientes del producto.

Debido a los informes postcomercialización de Octostim inyectable sobre trombosis venosa profunda, accidente y trastorno cerebrovascular (ACV), trombosis cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho y dolor de pecho, deben tomarse consideraciones antes de utilizar OCTOSTIM inyectable en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con factores de riesgos y antecedentes de trombosis, trombofilia y enfermedad cardiovascular conocida.

Nuevas efectos adversos:

Efectos indeseables

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa informada con mayor frecuencia con Octostim inyectable durante la experiencia postcomercialización fue la hiponatremia. La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, náuseas, vómitos, intoxicación con agua, aumento de peso, malestar general, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, confusión, disminución de la conciencia, edemas locales (periféricos o en el rostro) o generalizados, y en los casos graves, edema cerebral, encefalopatía hiponatrémica, convulsiones y coma.

Se informaron raros casos de reacciones de hipersensibilidad grave, que incluyeron choque y reacción anafilácticos, asociados a Octostim inyectable.

Lista tabulada reacciones adversas

La tabla siguiente se basa en la frecuencia de reacciones adversas al medicamento informadas en los estudios clínicos con inyecciones de OCTOSTIM (n = 76), combinada con la experiencia postcomercialización de OCTOSTIM inyectable. Las reacciones observadas solo en el marco postcomercialización o con otras formulaciones de desmopresina se agregaron en la columna de frecuencia 'desconocida'. La tabla siguiente presenta las frecuencias de las reacciones adversas informadas. Las reacciones se clasificaron de acuerdo con la frecuencia y la clase de sistema y órgano. Las categorías de frecuencia se definen conforme a la siguiente convención: comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10,000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas al medicamento informadas (estudios clínicos, informes espontáneos, incluida la bibliografía)

Clase de sistema y órgano según el MedDRA	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raros ($1/1000$)	Muy raros ($< 1/10,000$)	Desconocida ⁴
Trastornos del sistema inmunitario				Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas y otras condiciones alérgicas serias
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Hiponatremia	Intoxicación con agua ¹ Aumento de peso ¹
Trastornos psiquiátricos				Estado de confusión ¹
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ²	Mareos ²		Coma ¹ Pérdida de la conciencia ^{1,3} Encefalopatía hiponatémica ¹ Edema cerebral ^{1,3} Convulsiones ¹
Trastornos del cardíacos	Taquicardia			Infarto de miocardio ³ Angina de pecho ³ Dolor de pecho ³
Trastornos del vasculares	Ruboración Hipotensión			Trombosis venosa profunda ³ Accidente o trastorno cerebrovascular (ACV) ³ Trombosis cerebral ³ Hipertensión ³
Trastornos del				Disnea

Clase de sistema y órgano según el MedDRA	Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Raros ($1/1000$)	Muy raros ($< 1/10\ 000$)	Desconocida ⁴
respiratorios, torácicos y mediastínicos				Embolia pulmonar ³
Trastornos gastrointestinales	Náuseas ² Dolor Abdominal ¹			Vómitos ²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Erupción máculopapular Erupción eritematosa Erupción macular Urticaria Eritema Prurito Erupción
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración	Fatiga			Edemas locales (periféricos o en el rostro) o generalizados ² Reacciones en el lugar de inyección/infusión, incluye inflamación, dolor, extravasación, eritema, amoratamiento y nódulos Escalofríos ³ Malestar ¹

5. Informado con hiponatremia
6. Informado con o sin hiponatremia
7. Informado principalmente en las indicaciones hematológicas (dosis alta)
8. Reacciones adversas al medicamento de informes espontáneos (frecuencia desconocida). Las reacciones adversas al medicamento se extrajeron de la experiencia postcomercialización con OCTOSTIM a través de informes de casos espontáneos y casos de la bibliografía. Debido a que estas reacciones se informan de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, es imposible estimar de forma confiable la frecuencia y, por lo tanto, se las clasificó como de frecuencia “desconocida”. Las reacciones adversas al medicamento se presentan de acuerdo con las clases de sistema y órgano del MedDRA. Dentro de cada clase de sistema y órgano, las reacciones adversas al medicamento (ADR) figuran en orden de gravedad decreciente.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante la experiencia postcomercialización, la reacción adversa informada con mayor frecuencia con OCTOSTIM fue la hiponatremia. La hiponatremia puede causar dolor de cabeza, náuseas, vómitos, intoxicación con agua, aumento de peso, malestar general, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, estado de confusión, disminución de la conciencia, edemas locales (periféricos o en el rostro) o generalizados, y en los casos graves, edema cerebral, encefalopatía hiponatrémica, convulsiones y coma. Se han informado náuseas, vómitos, dolor de cabeza y mareos sin que se registrara hiponatremia. La

hiponatremia es una consecuencia del efecto antidiurético, es causada por la mayor reabsorción de agua en los túbulos renales y de la dilución osmótica del plasma. Debe prestarse especial atención a las precauciones indicadas en la sección Advertencias y precauciones especiales para su uso.

La hiponatremia es reversible. El tratamiento debe ser individual y debe evitarse la sobrecorrección rápida para reducir el riesgo de otras complicaciones.

En la experiencia postcomercialización, se informaron reacciones de hipersensibilidad, incluidas reacciones alérgicas locales, como disnea, eritema, edemas locales (periféricos o en el rostro) o generalizados, prurito, erupción, erupción macular, erupción máculopapular, erupción eritematosa, placas en la piel y urticaria, asociadas a la inyección de Octostim. Se informaron reacciones de hipersensibilidad más serias, incluidos choque y reacción anafiláctoides, asociadas a la inyección de Octostim. Las reacciones alérgicas habitualmente se presentan pronto después de la administración del medicamento y pueden presentarse durante el primer uso o después de la exposición reiterada a la inyección de Octostim.

Se informaron raros casos postcomercialización de trombosis venosa profunda, accidente/trastorno cerebrovascular (embolia), trombosis cerebral, embolia pulmonar, infarto de miocardio, angina de pecho y dolor de pecho en pacientes tratados con desmopresina. Debido a factores de confusión o a información faltante, no se puede establecer ni confirmar una relación causal con la inyección de Octostim.

Población pediátrica

Los datos de reacciones adversas de los estudios clínicos en niños son muy limitados.

Otras poblaciones especiales

Las personas de edad avanzada y los pacientes con concentraciones séricas de sodio en el límite inferior normal pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiponatremia.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debe prestarse especial atención al coadministrar desmopresina con medicamentos que afectan la homeostasis del agua o del sodio, por ejemplo, opioides, inhibidores selectivos de la absorción de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), clorpromazina, carbamazepina y algunos antidiabéticos del grupo de las

sulfonilúreas, puesto que el uso concurrente puede provocar mayor riesgo de retención de fluidos/hiponatremia.

Es poco probable que Octostim inyectable interactúe con medicamentos que afectan el metabolismo hepático, dado que se demostró que Octostim inyectable no sufre un metabolismo hepático significativo en estudios in vitro con microsomas humanos. No obstante, aún no se han realizado estudios de interacción in vivo formales.

3.1.2.6 FIRAZYR®

Expediente : 20019909
Radicado : 20181066201
Fecha : 06/04/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 30mg de Icatibant

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Firazyr está indicado para el tratamiento sintomático de episodios agudos de angioedema hereditario (HAE) en adultos (con deficiencia de la esterasa c1).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Menores de 18 años, embarazo y lactancia

Advertencias especiales y precauciones de uso:

* Cardiopatía isquémica. * accidente cerebro vascular.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información de Prescripción Versión 4 de Marzo de 2018
- Inserto Versión 4 de Marzo de 2018
- Declaración Sucinta Versión 3 de Marzo de 2018

Nueva dosificación:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.º 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Población pediátrica

En la tabla 1 que se muestra a continuación, se proporciona la dosis recomendada de Firazyr, en función del peso corporal, en niños y adolescentes (de 2 a 17 años).

Tabla 1: Pauta posológica para pacientes pediátricos

Peso corporal	Dosis (volumen de inyección)
12 kg a 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg a 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg a 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg a 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

En el ensayo clínico, no se ha administrado más de 1 inyección de Firazyr por crisis de AEH.

En niños menores de 2 años o que pesen menos de 12 Kg, no se puede recomendar ninguna pauta posológica ya que la seguridad y eficacia en este grupo pediátrico no ha quedado establecida.

Nuevo grupo etario:

Adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años

Nueva indicación:

Firazyr está indicado para el tratamiento sintomático de crisis agudas de angioedema hereditario (AEH) en adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años, con deficiencia del inhibidor de la esterasa C1.

Nueva dosificación:

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

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Información de Prescripción Versión 4 de Marzo de 2018
- Inserto Versión 4 de Marzo de 2018
- Declaración Sucinta Versión 3 de Marzo de 2018

Nueva dosificación:

Población pediátrica

En la tabla 1 que se muestra a continuación, se proporciona la dosis recomendada de Firazyr, en función del peso corporal, en niños y adolescentes (de 2 a 17 años).

Tabla 1: Pauta posológica para pacientes pediátricos

Peso corporal	Dosis (volumen de inyección)
12 kg a 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg a 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg a 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg a 65 kg	25 mg (2,5 ml)
> 65 kg	30 mg (3,0 ml)

En el ensayo clínico, no se ha administrado más de 1 inyección de Firazyr por crisis de AEH.

En niños menores de 2 años o que pesen menos de 12 Kg, no se puede recomendar ninguna pauta posológica ya que la seguridad y eficacia en este grupo pediátrico no ha quedado establecida.

Nuevo grupo etario:

Adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años

Nueva indicación:



Indicaciones: Gilenya® está indicado como alternativo del manejo de la esclerosis múltiple recidivante remitente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto 2017-PSB/GLC-0901-s de 7 de noviembre de 2017 (versión 2)
- Declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0901-s de 7 de noviembre de 2017 (versión 2)

Nuevas indicaciones:

- Gilenya está indicado como tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente.
- Gilenya está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 10 años en adelante con esclerosis múltiple recidivante

Nuevas reacciones adversas:

Desordenes del sistema nervioso:

Convulsiones

Convulsiones

Se han notificado casos de convulsiones con el uso de Gilenya en ensayos clínicos y durante su uso comercial. Se desconoce si estos eventos tuvieron relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con Gilenya, o con ambas cosas a la vez.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto 2017-PSB/GLC-0901-s de 7 de noviembre de 2017 (versión 2)
- Declaración sucinta 2017-PSB/GLC-0901-s de 7 de noviembre de 2017 (versión 2)

Nuevas indicaciones:

- Gilenya está indicado como tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente.
- Gilenya está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 10 años en adelante con esclerosis múltiple recidivante

Nuevas reacciones adversas:**Desordenes del sistema nervioso:****Convulsiones****Convulsiones**

Se han notificado casos de convulsiones con el uso de Gilenya en ensayos clínicos y durante su uso comercial. Se desconoce si estos eventos tuvieron relación con los efectos de la esclerosis múltiple, con Gilenya, o con ambas cosas a la vez.

3.1.2.9 NEOQUIPENYL®

Expediente : 57641
 Radicado : 2017059337 / 20181072105
 Fecha : 13/04/2018
 Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada tableta contiene primaquina fosfato 26.3 mg, equivalente a primaquina base 15 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Antipalúdico, antimalarico, uso específico en casos de plasmodium vivax como preventivo de recidias.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la primaquina.
- Deficiencia severa de g6pd
- Embarazo.
- No debe administrarse conjuntamente con quinacrina por incrementarse los riesgos de toxicidad.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001184 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.2.1 con el fin de

continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones.
- Información para prescribir versión: CCDS v3.0 LRC 23 Junio 2.016. Revisión Abril 2.018

Nuevas indicaciones:

Antipalúdico. Antimalárico indicado para la cura radical de malaria por Plasmodium vivax y Plasmodium Ovale (prevención de recidivas).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 04 de 2017, numeral 3.1.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la Información para prescribir versión: CCDS v3.0 LRC 23 Junio 2.016. Revisión Abril 2.018, para el producto de la referencia.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1. BAVENCIO®

Expediente : 20131917
 Radicado : 2017115390/20181026649
 Fecha : 14/02/2018
 Interesado : Merck S.A.
 Fabricante : Merck Serono S.A.

Composición: Cada mL contiene 200mg de Avelumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable para perfusión intravenosa

Indicaciones: Bavencio® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células de Merkel metastásico (MCC).

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y Advertencias:

La mayoría de las reacciones adversas con avelumab relacionadas con el sistema inmune fueron reversibles y se manejaron con la interrupción temporal o permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos (ver endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune).

Neumonitis inmunitaria

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunitaria

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la hepatitis inmunitaria de Grado 2 hasta su resolución y discontinuado permanentemente para la hepatitis inmunitaria Grado ≥ 3 .

Colitis inmunitaria

La colitis inmunitaria, incluida la diarrea inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticosteroides y sin etiología alternativa clara, se produjo en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de colitis y se deben descartar otras causas que no sean la colitis inmunológica. Los corticosteroides se deben administrar para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o equivalente, seguido de una reducción de corticosteroides).

Avelumab debe ser suspendido para la colitis inmunitaria de Grado 2 o Grado 3 hasta su resolución, y discontinuado permanentemente para el grado 4 o la colitis inmunitaria recurrente Grado 3.

Endocrinopatías inmunitarias

Los trastornos de tiroides inmunitarios y la insuficiencia suprarrenal y la diabetes mellitus tipo 1 inmunitaria ocurrieron en pacientes que recibieron avelumab. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y síntomas de endocrinopatías.

Trastornos de la tiroides (Hipotiroidismo / Hipertiroidismo)

Los trastornos de la tiroides pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según se indique en base a la evaluación clínica) y para detectar los síntomas clínicos de los trastornos tiroideos. Se debe manejar el hipotiroidismo con terapia de reemplazo y el hipertiroidismo con medicamentos antitiroideos según sea necesario.

Avelumab debe ser suspendido para los trastornos de la tiroides de Grado ≥ 3 .

Insuficiencia Suprarrenal

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal durante y después del tratamiento. Los corticosteroides se deben administrar (prednisona 1 a 2 mg/kg/día intravenosa o equivalente oral) para insuficiencia suprarrenal de Grado ≥ 3 seguido de una reducción gradual ≤ 10 mg/día. Avelumab debe ser suspendido para la insuficiencia suprarrenal sintomática de Grado ≥ 3 .

Diabetes mellitus Tipo 1

Avelumab puede provocar diabetes mellitus Tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar hiperglucemia y otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar el tratamiento con insulina para diabetes mellitus tipo I. Avelumab se debe suspender y se deben administrar anti hiperglucemiantes o insulina en pacientes con hiperglicemia grado ≥ 3 . El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando se haya alcanzado el control metabólico en el reemplazo de insulina o anti-hiperglucemiantes.

Nefritis y disfunción renal inmunitaria

Avelumab puede provocar nefritis inmunitaria, definida como la que requiere del uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, que se presenta en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para identificar la creatinina sérica elevada antes y periódicamente durante el tratamiento. Se deben administrar corticoesteroides (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguida por una disminución gradual de corticoesteroides) para nefritis Grado 2 o mayor, Avelumab se debe suspender para nefritis Grado 2 o Grado 3 hasta que se haya resuelto a Grado ≤ 1 , y discontinuar permanentemente para nefritis Grado 4.

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmune

Otras reacciones adversas inmunitarias clínicamente importantes se reportaron en menos del 1% de los pacientes: miocarditis incluyendo resultados fatales, miositis, hipopituitarismo, uveítis, y síndrome Guillain-Barré.

Para las reacciones adversas inmunes sospechados, se debe asegurar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o para descartar otras causas. Basado en la gravedad de la reacción adversa, avelumab debe ser suspendido y se deben administrar corticoesteroides. El tratamiento con avelumab se debe reanudar cuando la reacción adversa inmune regrese a Grado 1 o menos después de la disminución gradual del corticoide. Avelumab debe ser discontinuado permanentemente por cualquier reacción adversa inmune Grado 3 que se repita o para cualquier reacción adversa inmune Grado 4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se presentaron reacciones relacionadas con la perfusión, las cuales pueden ser graves, en pacientes que reciben avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo pirexia, escalofríos, enrojecimiento, hipotensión, disnea, sibilancias, dolor de espalda, dolor abdominal y urticaria.

Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1, la velocidad de perfusión debe ser reducida en un 50% para la perfusión actual. Para los pacientes con

reacciones relacionadas con la perfusión Grado 2, la perfusión tiene que discontinuarse temporalmente hasta que disminuya a Grado 1 o se resuelva, luego la perfusión se reiniciará con una velocidad de perfusión un 50% más lenta. Para las reacciones relacionadas con la perfusión de Grado ≥ 3 , se debe detener la perfusión el avelumab y se debe discontinuar permanentemente.

En caso de recurrencia de una reacción relacionada con la perfusión leve (Grado 1) o moderada (Grado 2), el paciente puede continuar recibiendo avelumab con una estrecha vigilancia; se puede considerar la pre-medicación con paracetamol y antihistamínicos.

Reacciones Adversas:

La seguridad de avelumab ha sido evaluada en un total de 1738 pacientes, en el estudio 001, un estudio de fase I, de un solo brazo, multicéntrico en pacientes con otros tumores sólidos (N=1650) y en el estudio 003, estudio de un solo brazo, multicéntrico con pacientes con MCC metastásico (N= 88).

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 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 musculoesqueléticos 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 EMR100070-001 y EMR10070-003. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

Desordenes Endocrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*.

Desordenes de la vista: Uveítis*.

Desordenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*

Desordenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia

Desordenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desordenes 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*.

Desordenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Desordenes del tejido conectivo y musculo-esquelético: Miositis*.

Desordenes del sistema nervioso: Síndrome de Guillain Barre*.

Desordenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis*.

Desordenes 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-relacionada 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 anti-fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones con avelumab en humanos. Avelumab es metabolizado principalmente a través de rutas catabólicas. Por lo tanto, no se espera que avelumab tenga interacciones medicamentosas con otros medicamentos.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y 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 10 mg/Kg de peso corporal administrado de forma 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.

Tabla 2: 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.
Endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hiperglicemia)	Grado 3 o Grado 4	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
Nefritis y disfunción renal	Creatinina sérica mayor a 1.5 y hasta 6 veces el límite superior de la normal	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el límite superior de la normal	Discontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, miositis, hipopituitarismo, uveítis, 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) • Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune • Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o mas	Discontinuar permanentemente.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

permanente de avelumab, la administración de corticoesteroides y/o cuidados de apoyo.

Para reacciones adversas que se sospechan tengan relación con el sistema inmune, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la gravedad de la reacción adversa, avelumab se debe retener y se deben administrar corticoesteroides. Si se utilizan corticoesteroides para tratar una reacción adversa, se debe iniciar una disminución de la duración de un mes como mínimo tras la mejora.

En los pacientes en los que las reacciones adversas relacionadas al sistema inmune no se pueden controlar con el uso de corticoesteroides, se puede considerar el uso de otros inmunosupresores sistémicos (ver endocrinopatías relacionadas con el sistema inmune).

Neumonitis inmunitaria

La neumonitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibían avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para signos y síntomas de neumonitis inmunitaria y se deben descartar otras causas diferentes a la neumonitis inmunitaria. La neumonitis sospechada se debe confirmar con una imagen radiográfica.

Se deben administrar corticoesteroides para eventos Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido por una disminución gradual de corticoesteroide).

Avelumab debe ser suspendido para neumonitis inmunitaria Grado 2 hasta su resolución, y discontinuar permanentemente para neumonitis inmunitaria Grado ≥ 3 o Grado 2 recurrente.

Hepatitis inmunitaria

La hepatitis inmunitaria, definida como la que requiere el uso de corticoesteroides y sin una etiología alterna clara, ocurrió en pacientes que recibieron avelumab.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar cambios en la función hepática y hepatitis inmunitaria y se deben descartar otras causas distintas a la hepatitis inmunitaria. Se deben administrar corticoesteroides para eventos de Grado ≥ 2 (dosis inicial de 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, seguido de una reducción gradual de corticosteroides).

Reacciones Adversas:

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 en pacientes con MCC metastásico en el estudio EMR1000070-003.

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 musculoesqueléticos 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 EMR100070-001 y EMR10070-003. Estos eventos han sido incluidos debido a su gravedad o significancia clínica en base a la evaluación médica de la relación causal potencial.

Desordenes Endocrinos: Hipotiroidismo*, insuficiencia adrenal*, hipertiroidismo*, tiroiditis*, tiroiditis autoinmune*, insuficiencia aguda adrenocortical*, hipotiroidismo autoinmune*, hipopituitarismo*.

Desordenes de la vista: Uveítis*.

Desordenes Gastrointestinales: Colitis*, colitis autoinmune*, enterocolitis*

Desordenes generales y de condiciones del sitio de administración: Resfriado, Pirexia

Desordenes Hepatobiliares: Hepatitis autoinmune*, insuficiencia Hepática aguda*, Insuficiencia Hepática*, Hepatitis*.

Desordenes 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*.

Desordenes del metabolismo y nutrición: Diabetes Mellitus*, diabetes mellitus tipo 1*.

Desordenes del tejido conectivo y musculo-esquelético: Miositis*.

Desordenes del sistema nervioso: Síndrome de Guillain Barre*.

Desordenes renales y urinarios: Nefritis tubulointersticial*.

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales: Disnea, Neumonitis*.

Desordenes 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-relacionada 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 anti-fármaco emergentes al tratamiento (ADA) y 96 (5.9%) de los analizados resultaron positivos incluyendo 41 (2.5%) pacientes que resultaron positivos para anticuerpos neutralizantes. Basado en los datos disponibles, incluyendo la baja incidencia de inmunogenicidad, ADA contra avelumab no parece impactar la farmacocinética, seguridad y eficacia.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones con avelumab en humanos. Avelumab es metabolizado principalmente a través de rutas catabólicas. Por lo tanto, no se espera que avelumab tenga interacciones medicamentosas con otros medicamentos.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y 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 10 mg/Kg de peso corporal administrado de forma 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.

Tabla 2: 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	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado

Reacción adversa relacionada con el tratamiento	Gravedad*	Modificación al tratamiento
	superior de lo normal (ULN) o bilirrubina total mayor a 1.5 hasta 3 veces ULN	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.
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 límite superior de la normal	Suspender hasta que las reacciones adversas se reviertan hasta el Grado 0-1.
	Creatinina sérica mayor a 6 veces el límite superior de la normal	Discontinuar permanentemente.
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunológico (incluyendo miocarditis, miositis, hipopituitarismo, uveítis, 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) Reacción adversa grado 3 recurrente relacionada con el sistema inmune Requisito de 10 mg por día o más de prednisona o equivalente por más de 12 semanas • Reacciones adversas Grado 2 o Grado 3 persistentes relacionadas con el sistema inmune que duran 12 semanas o mas	Discontinuar permanentemente.

Poblaciones especiales

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.º 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



GP 202 - 1



SC 7341 - 1



CO-SC-7341-1

Personas de edad avanzada

No se necesita ajuste de dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bavencio® en niños y adolescentes menores a 18 años de edad.

Insuficiencia renal

No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Bavencio® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave

Condición de venta: Venta con fórmula médica y uso institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Se recomienda negar el inserto y la información para prescribir, dado que el interesado debe ajustarse a la indicación y contraindicación aprobada en el presente concepto.

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

En cuanto al plan de gestión del riesgo, la Sala recomienda aprobar la versión presentada con el radicado 20181026649.

Adicionalmente, la Sala considera que se debe hacer seguimiento poscomercialización de seguridad y eficacia a los pacientes en Colombia y reportar los resultados cada seis meses al grupo de farmacovigilancia. Así mismo, debe allegar los resultados de los estudios confirmatorios que se encuentran en desarrollo y la nueva información de seguridad que se derive del estudio de poscomercialización propuesto.

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

3.2.1.2. L-GLUTAMINA (GRADO FARMACEUTICO) POLVO PARA RECONSTITUIR

Expediente : 20135030
 Radicado : 2017147937/20181053780
 Fecha : 21/03/2018
 Interesado : MPR Moreno Advisors S.A.S.
 Fabricante : Emmaus Medica, INC

Composición: Cada 100g contienen 100g L-Glutamina

Forma Farmacéutica: Polvo Para Reconstituir

Indicaciones: Reducir las complicaciones agudas de la anemia falciforme en adultos y niños en pacientes de 5 años de edad o mayores

Contraindicaciones: No existen datos

Precauciones y Advertencias: No existen datos

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 10%) son estreñimiento, náusea, dolor de cabeza, dolor abdominal, tos, dolor en las extremidades, dolor en la espalda y dolor en el pecho.

Interacciones:

No existen datos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Peso en Kilogramos (Kg)	Peso en Libras (lb)	Por dosis en gramos (g)	Por día en gramos (g)	Paquetes por dosis	Paquetes por día
Menos de 30	Menos de 66	5	10	1	2
Entre 30 a 65	Entre 66 a 143	10	20	2	4
Mayor a 65	Mayor a 143	15	30	3	6

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018001908 del 14 de Febrero de 2018 emitido con base en el concepto del Acta No. 05 de 2017 Numeral 3.2.1.2., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de vitales no disponibles
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017147937

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.2.1.2., por lo que se recomienda negar la evaluación farmacológica del producto, puesto que la información clínica no permite establecer si el efecto logrado en los estudios se debió al uso de hidroxíurea y no se presentó justificación del mayor número de eventos adversos presentados en el grupo tratamiento.

3.2.1.3. BRINEURA® CERLIPONASA ALFA 150mg/5mL

Expediente : 20142418
 Radicado : 20181052726
 Fecha : 20/03/2018
 Interesado : Biomarin Colombia Ltda
 Fabricante : Vetter Pharma Fertigung GmBH&Co.KG.

Composición: Cada mL de solución de Brineura contiene 30 mg de cerliponasa alfa. Cada vial contiene 150 mg de cerliponasa alfa en 5 mL de solución.

Forma Farmacéutica: Solución para infusión intracerebroventricular

Indicaciones:

Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2), también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1).

Contraindicaciones:

- Pacientes con CLN2 con derivación ventriculoperitoneal.

- No se debe administrar cerliponasa alfa si hay signos y síntomas fuga aguda o falla del dispositivo de acceso intracerebroventricular, o infección relacionada con el dispositivo
- Reacción anafiláctica potencialmente mortal al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación, si fracasa la re-administración

Precauciones y Advertencias:

Cerliponasa alfa se debe administrar usando una técnica aséptica para reducir el riesgo de infección. En estudios clínicos se observaron eventos de infecciones relacionadas con el dispositivo de acceso intracerebroventricular. En estos casos, se administraron antibióticos, se reemplazó el dispositivo de acceso intracerebroventricular y se continuó el tratamiento con cerliponasa alfa.

Los profesionales de la salud deben inspeccionar el cuero cabelludo para verificar la integridad de la piel y garantizar que no haya un compromiso del dispositivo de acceso intracerebroventricular antes de cada infusión.

Se debe inspeccionar el sitio de infusión y se debe verificar la permeabilidad para detectar una fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular, una falla o infección antes de iniciar la infusión de cerliponasa alfa

Es posible que los signos y síntomas de las infecciones relacionadas con el dispositivo no sean evidentes; por lo tanto, se deben enviar rutinariamente muestras de LCR para su análisis a fin de detectar infecciones subclínicas del dispositivo. Es posible que se necesite consultar a un neurocirujano para confirmar la integridad del dispositivo.

Es posible que sea necesario interrumpir el tratamiento con cerliponasa alfa en los casos de complicaciones relacionadas con el dispositivo, y puede ser que sea necesario reemplazar el dispositivo de acceso antes de las infusiones posteriores.

En caso de complicaciones relacionadas con el dispositivo de acceso intracerebroventricular, consulte la etiqueta del fabricante para ver más instrucciones.

Monitoreo clínico y cardiovascular

Los signos vitales se deben monitorizar antes de iniciar la infusión, periódicamente durante la infusión y después de la infusión en un ambiente hospitalario. Tras finalizar la infusión, se debe evaluar clínicamente el estado del paciente, y es posible que se necesite observación durante períodos más prolongados si está clínicamente indicado.

Se debe realizar un monitoreo con electrocardiograma (ECG) durante la infusión en pacientes con antecedentes de bradicardia, trastorno de conducción o con enfermedad

cardíaca estructural, ya que algunos pacientes con CLN2 pueden desarrollar trastornos de la conducción o enfermedad cardíaca. En pacientes con función cardíaca normal, se deben hacer evaluaciones regulares con ECG de 12 derivaciones cada 6 meses.

Reacciones sistémicas agudas de hipersensibilidad

No se ha informado anafilaxia con el uso de cerliponasa alfa durante los estudios clínicos; sin embargo, debido al potencial de anafilaxia, debe haber soporte médico apropiado disponible en forma inmediata cuando se administra cerliponasa alfa. Si ocurre anafilaxia, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento médico adecuado. Observe a los pacientes cuidadosamente durante la infusión y después de esta. Informe a los pacientes/cuidadores cuáles son los signos y síntomas de anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si aparecen signos y síntomas.

Reacciones Adversas:

Reacciones adversas informadas en sujetos tratados con BMN 190 en estudios clínicos

Término preferido por MedDRA

- Infección relacionada al dispositivo
- Hipersensibilidad
- Irritabilidad
- Bradicardia
- Cefalea
- Pleocitosis en LCR
- Vómito
- Pirexia
- Sensación de agitación
- Convulsiones
- Fuga del dispositivo
- Problemas con la aguja de puerto

Las reacciones adversas descritas en esta sección se evaluaron en 24 pacientes con la enfermedad CLN2 que recibieron al menos una dosis de cerliponasa alfa en estudios clínicos de hasta 161 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes (>20 %) observadas durante los estudios clínicos con cerliponasa alfa incluyen pirexia, vómitos, hipersensibilidad y problemas con la aguja. Ningún paciente debió interrumpir su tratamiento debido a eventos adversos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación, por aparatos y sistemas, y frecuencia, siguiendo la convención de frecuencia del MedDRA, definida como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy infrecuente ($< 1/10.000$), desconocida

(no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas informadas en sujetos tratados con BMN 190 en estudios clínicos

MedDRA Aparatos y sistemas	MedDRA Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección relacionada con el dispositivo ^b	Frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	Bradicardia	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones ^d	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Pleocitosis del LCR	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ^a	Muy frecuente
	Sensación de agitación	Frecuente
Problemas con el producto	Fuga del dispositivo	Frecuente
	Problema con la aguja ^c	Muy frecuente

^a Pirexia incluye los términos preferidos combinados “Pirexia” y “Aumento de la temperatura corporal”.

^b Las infecciones relacionadas con el dispositivo incluyeron *Propionibacterium acnes*, *staphylococcus epidermis*.

^c Separación de la aguja de infusión

^d Atónica, generalizada tónico-clónica, focal y ausencia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Complicaciones relacionadas con el dispositivo

Se observaron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo en 12 de 24 (50%) pacientes. Las reacciones adversas relacionadas con el dispositivo incluyeron infección, complicaciones relacionadas con el sistema de administración y pleocitosis. Nueve de esos pacientes (38%) experimentaron reacciones adversas, que involucraron complicaciones de los accesorios no implantados del sistema de administración. Cuatro pacientes (16%) tuvieron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo que requirieron intervención médica, incluidos dos pacientes (8%) con infección del SNC (Sistema Nervioso Central) relacionada con el dispositivo de acceso intracerebroventricular y un paciente (4%) cada uno con fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular y otro con pleocitosis (consulte la sección 4.4). Durante los

estudios clínicos en la semana 96, se informaron un total de 3 infecciones sobre 1420 infusiones (0,2%).

Convulsiones

Las convulsiones son una manifestación común de la enfermedad por CLN2 y se espera que ocurran en esta población. En el estudio clínico, el 5 % de todos los eventos de convulsiones se consideró relacionado con la cerliponasa alfa, y fueron de leves a graves. Las convulsiones fueron controladas con terapias anticonvulsivantes estándar y no llevaron a la interrupción del tratamiento con cerliponasa alfa.

Hipersensibilidad

Se produjeron reacciones por hipersensibilidad graves (grado 3 según los Criterios de terminología común para eventos adversos [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE]) en tres pacientes y ningún paciente suspendió el tratamiento. Las manifestaciones más frecuentes incluyeron pirexia con vómitos, pleocitosis o irritabilidad, que son incompatibles con la hipersensibilidad clásica mediada por inmunidad. Estas reacciones adversas se observaron durante la infusión o el plazo de 24 horas posterior a la finalización de la infusión de cerliponasa alfa y no interfirieron con el tratamiento. Los síntomas se resolvieron con el tiempo o con la administración de antipiréticos, antihistamínicos y/o glucocorticosteroides.

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) tanto en suero como en LCR en 79 % y 33 % respectivamente, de los pacientes tratados con cerliponasa alfa durante un período de observación de hasta 161 semanas. No se detectaron anticuerpos neutralizantes (neutralizing antibodies, NAb) específicos contra el fármaco capaces de inhibir la captación celular mediada por receptores de cerliponasa alfa en el LCR. No se halló una asociación entre los títulos de ADA en suero o LCR y la incidencia o la gravedad de la hipersensibilidad. Los pacientes que experimentaron eventos adversos moderados de hipersensibilidad fueron evaluados para detectar IgE específica contra el fármaco y se halló que el resultado fue negativo. No se hallaron correlaciones entre títulos más altos de ADA y reducciones en las mediciones de eficacia. No hubo un efecto evidente de los ADA en suero o LCR sobre la farmacocinética en plasma o LCR, respectivamente.

Población pediátrica

Un estudio en curso aporta experiencia con dos pacientes de 2 años de edad tratados con cerliponasa alfa a 300 mg una vez cada dos semanas (consulte la sección 5.1). Hasta ahora, los resultados de seguridad en pacientes más jóvenes parecen coincidir con el perfil de seguridad observado en niños mayores. Hay una experiencia limitada en estudios clínicos con cerliponasa alfa en niños menores de 3 años de edad.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración: Intracerebroventricular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es 300 mg de cerliponasa alfa una vez cada dos semanas mediante infusión intracerebroventricular.

En pacientes menores de 2 años, se recomiendan dosis más bajas

Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antipiréticos o corticosteroides, entre 30 y 60 minutos antes de comenzar la infusión.

Ajustes de la dosis

Es posible que se deban considerar ajustes de la dosis para los pacientes que tal vez no toleren la infusión. La velocidad de infusión puede ser disminuida a una menor velocidad y/o la dosis puede ser reducida en un 50%.

Si la infusión se interrumpe por una reacción de hipersensibilidad, se la debe reiniciar a aproximadamente la mitad de la velocidad de infusión inicial con la que se produjo la reacción de hipersensibilidad.

Se debe interrumpir la infusión y/o reducir la velocidad en pacientes que, a criterio del médico tratante, tengan un posible aumento de la presión intracraneal durante la infusión, según lo sugieran síntomas como cefalea, náuseas, vómitos o estado mental disminuido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en pacientes de edad avanzada.

Poblaciones pediátricas

Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en niños menores de 3 años. Hay datos limitados sobre niños de 2 años y no hay datos clínicos disponibles en niños menores de 2 años. La posología propuesta en niños menores de 2 años se calculó en función de la masa cerebral.

La posología seleccionada para los pacientes se basa en la edad al momento del tratamiento y se debe ajustar en consecuencia. En pacientes menores de 3 años, la dosis recomendada concuerda con la posología usada en el estudio clínico en curso 190-203; consulte la sección 5.1.

Grupos etarios	Dosis total administrada semana por medio (mg)	Volumen de la solución Brineura (mL)
Del nacimiento a < 6 meses	100	3,3
6 meses a < 1 año	150	5
1 año a < 2 años	200 (primeras 4 dosis) 300 (dosis posteriores)	6,7 (primeras 4 dosis) 10 (dosis posteriores)
2 años o más	300	10

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
- Inclusión en Normas Farmacológicas
- Declaración como nueva entidad química
- Inserto e Información Para Prescribir Versión No. 1 Marzo 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:

- Allegar datos adicionales con mayor tiempo de seguimiento incluyendo el análisis de calidad de vida.
- Allegar información de eficacia relacionada con otras manifestaciones propias de la enfermedad como convulsiones severas.
- Presentar información detallada para cada uno de los participantes del estudio 190-201 que de cuenta de la escala de calificación clínica de la función motora lingüística con la que ingresaron al estudio y la de los cortes de evaluación. Igualmente, debe adjuntar un análisis del estadio de la enfermedad según la escala de evaluación utilizada en la que obtienen beneficios clínicamente relevantes.
- Hacer claridad acerca del grupo etario propuesto teniendo en cuenta la edad de los participantes en el estudio clínico.
- Aclare acerca del uso, funcionamiento y recambio del dispositivo de administración.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

Finalmente, la Sala no recomienda la declaración como nueva entidad química al principio activo cerboliponasa alfa ya que la misma es una forma recombinante de la tripeptidil peptidasa 1 humana (RH TPP1).

3.2.1.4 IMFINZI® 50 mg/mL concentrado para solución para infusión

Expediente : 20143749
Radicado : 20181075401
Fecha : 18/04/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.
Fabricante : Cook Pharmica LLC

Composición:

Cada mL contiene 500mg de Durvalumab

Cada mL contiene 120mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) no resecable localmente avanzado cuya enfermedad no ha progresado después de la terapia de quimiorradiación basada en platino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Reacciones inmunomediadas: Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis, colitis o diarrea, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis, erupciones o dermatitis, reacciones relacionadas con la infusión y otras reacciones adversas inmunomediadas (miocarditis, miositis, polimiositis). Los pacientes que presenten estas reacciones así como otras tales como hepatitis, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo (incluyendo tiroiditis)), hipopituitarismo y nefritis inmunomediada deben tratarse conforme a la posología recomendada.

Descontinúe Imfinzi permanentemente en caso de neumonitis, elevación de transaminas o bilirrubina total, colitis, nefritis, erupción cutánea o reacciones relacionadas con la infusión que sean severas o amenacen la vida.

Antes y durante el tratamiento con Imfinzi®, controle a los pacientes en busca de pruebas hepáticas, de función tiroidea y renal anormales,

Embarazo y lactancia: Imfinzi® puede causar daño fetal y reacciones adversas en lactantes. Las mujeres deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Las mujeres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de la última dosis.

Reacciones adversas:

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMFINZI® en pacientes con CPCNP localmente avanzado e irreseccable del estudio PACIFIC.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Estudio PACIFIC - CPCNP localmente avanzado

La Tabla 4 enumera la incidencia de reacciones adversas reportadas en los pacientes del estudio PACIFIC estimada con base en la frecuencia de ese tipo de evento adverso, independientemente de la causalidad evaluada por el investigador. Para las reacciones adversas que no se observaron en el estudio PACIFIC, la frecuencia estimada se basa en la frecuencia de eventos adversos (independientemente de la causalidad) del grupo de monoterapia.

Tabla 4. Reacciones adversas al medicamento en pacientes con CPCNP localmente avanzado tratados con 10 mg/kg de IMFINZI cada 2 semanas

Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
Trastornos respiratorios, torácicos y del	Neumonitis ^a	Muy frecuente	60 (12.6%)	8 (1.7%)	Frecuente	18 (7.7%)	4 (1.7%)

Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
mediastino	Tos/tos productiva ^b	Muy frecuente	191 (40.2%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	71 (30.3%)	1 (0.4%)
	Disfonía	Frecuente	18 (3.8%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	3 (0.6%)	0	Frecuente	3 (1.3%)	1 (0.4%)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la aspartato o alanina aminotransferasa	Frecuente	29 (6.1%)	9 (1.9%)	Frecuente	4 (1.7%)	0
	Hepatitis ^{a, d}	Poco frecuente	3 (0.6%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	87 (18.3%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	44 (18.8%)	3 (1.3%)
	Dolor abdominal ^e	Muy frecuente	48 (10.1%)	2 (0.4%)	Frecuente	14 (6.0%)	1 (0.4%)
	Colitis ^f	Frecuente	5 (1.1%)	1 (0.2%)	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy frecuente	55 (11.6%)	1 (0.2%)	Frecuente	4 (1.7%)	0
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	39 (8.2%)	0	Frecuente	5 (2.1%)	0
	Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	1 (0.2%)	0		0	0
	Diabetes mellitus tipo 1	Poco frecuente	1 (0.2%)	1 (0.2%)		0	0
	Hipofisitis/Hipopituitarismo	No reportado ⁱ			No reportado		
	Diabetes insípida	No reportado ⁱ			No reportado		
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	22 (4.6%)	1 (0.2%)	Frecuente	6 (2.6%)	0
	Disuria	Frecuente	11 (2.3%)	0		0	0

Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
	Nefritis ^j	Poco frecuente	2 (0.4%)	0		0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^k	Muy frecuente	103 (21.7%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	28 (12.0%)	0
	Prurito ^l	Muy frecuente	59 (12.4%)	0	Frecuente	13 (5.6%)	0
	Dermatitis	Frecuente	7 (1.5%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Sudoración nocturna	Frecuente	11 (2.3%)	0		0	0
Trastornos cardíacos	Miocarditis	No reportado ⁱ			Poco frecuente	1 (0.4%) ^m	1 (0.4%) ^m
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Pirexia	Muy frecuente	70 (14.7%)	1 (0.2%)	Frecuente	21 (9.0%)	0
	Edema periférico	Frecuente	37 (7.8%)	0	Frecuente	9 (3.8%)	0
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^{a, n}	Muy frecuente	81 (17.1%)	31 (6.5%)	Muy frecuente	27 (11.5%)	13 (5.6%)
	Infecciones del tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuente	124 (26.1%)	2 (0.4%)	Muy frecuente	45 (19.2%)	0
	Infecciones dentales y de los tejidos blandos orales ^p	Frecuente	17 (3.6%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Candidiasis oral	Frecuente	15 (3.2%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
	Influenza	Frecuente	12 (2.5%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	38 (8.0%)	1 (0.2%)	Frecuente	10 (4.3%)	0
	Miositis	Poco frecuente	2 (0.4%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Polimiositis	No reportado ⁱ			No reportado		
Lesión,	Reacción	Frecuente	9	0	Poco	1	0

Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)		Grado 3-4	Placebo (N = 234)		Grado 3-4
		Cualquier grado			Cualquier grado		
intoxicación y complicaciones del procedimiento	relacionada con la infusión ^a	e	(1.9%)		frecuente	(0.4%)	

^a En el estudio PACIFIC se reportaron casos de neumonitis y neumonías mortales a tasas similares en el grupo tratado con IMFINZI y el grupo con placebo;

en otros ensayos clínicos se reportó hepatitis mortal

^b Incluye tos y tos productiva.

^c Incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas y aumento de las transaminasas.

^d Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda y hepatotoxicidad.

^e Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor en flancos.

^f Incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.

^g Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.

^h Incluye hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, tiroiditis, tiroiditis subaguda, enfermedad de Basedow.

ⁱ Eventos no observados en el estudio PACIFIC pero reportados en otros ensayos clínicos (n= 1889), incluyendo miocarditis, hipopituitarismo con diabetes

insípida: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4, respectivamente. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI de un estudio

clínico en curso fuera del conjunto de datos agrupado: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.

^j Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.

^k Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eccema y erupción.

^l Incluye prurito generalizado y prurito.

^m Un paciente en el grupo con placebo tuvo un evento de miocarditis eosinofílica mortal.

ⁿ Incluye infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por adenovirus, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por *Haemophilus*, neumonía por *Klebsiella*, neumonía necrosante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.

^o Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior.

^p Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.

^q Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con inicio el día de la administración o 1 día después.

La Tabla 5 enumera la incidencia de anormalidades de laboratorio reportadas en pacientes con CPCNP irresecable localmente avanzado en el estudio PACIFIC.

Tabla 5. Anormalidades de laboratorio que empeoran con respecto al inicio del estudio con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMFINZI

Anormalidad de laboratorio	IMFINZI			Placebo		
	N	Cualquier grado	Grado 3 o 4	N	Cualquier grado	Grado 3 o 4
Aumento de la alanina aminotransferasa	470	181 (38.5%)	11 (2.3%)	228	49 (21.5%)	1 (0.4%)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	469	169 (36.0%)	13 (2.8%)	228	48 (21.1%)	1 (0.4%)
Aumento de la creatinina	465	76 (16.3%)	0	226	23 (10.2%)	0
Aumento de la TSH > ULN y por encima del valor inicial	464	123 (26.5%)	NA	224	30 (13.4%)	NA
Disminución de la TSH < LLN y por debajo del valor inicial	464	148 (31.9%)	NA	224	35 (15.6%)	NA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonitis inmunomediada

En el estudio PACIFIC, en pacientes con CPCNP irreseccable localmente avanzado (n= 475 en el grupo con IMFINZI y n= 234 en el grupo con placebo) que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio, se reportó neumonitis inmune mediada en 51 (10.7%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI y en 16 (6.8%) pacientes en el grupo con placebo, incluyendo Grado 3 en 8 (1.7%) pacientes en IMFINZI frente a 6 (2.6%) pacientes con placebo y Grado 5 en 4 (0.8%) pacientes con IMFINZI frente a 3 (1.3%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI fue de 53 días (rango: 1-341 días) frente a 55.5 días (rango: 0-231 días) en el grupo con placebo. En el grupo tratado con IMFINZI, 44 de los 51 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, incluidos 28 pacientes que recibieron dosis altas de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 2 pacientes también recibieron infliximab. En el grupo con placebo, 11 de los 16 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, incluidos 9 pacientes que recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). La resolución se produjo en 27 pacientes en el grupo tratado con IMFINZI frente a 6 en el grupo placebo.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia (n= 1889 múltiples tipos de tumores), se presentó neumonitis inmunomediada en 79 (4.2%)

pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 12 (0.6%) pacientes, Grado 4 en 1 (< 0.1%) paciente, y Grado 5 en 5 (0.3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 53 días (rango: 1-341 días). Cuarenta y cinco de los 79 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 2 pacientes también recibieron infliximab. IMFINZI se interrumpió en 26 pacientes. La resolución se produjo en 42 pacientes. Se desarrolló neumonitis inmunomediada con mayor frecuencia en pacientes del estudio PACIFIC que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio (10.7%) que en los otros pacientes en la base de datos de seguridad combinada (2.0%).

Hepatitis inmunomediada

En el estudio PACIFIC, se produjo hepatitis inmunomediada en 3 (0.6%) pacientes. No hubo casos Grado 3 o mayor.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se desarrolló hepatitis inmunomediada en 19 (1.0%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 11 (0.6%) pacientes y Grado 5 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 70.0 días (rango: 15-312 días). Trece de los 19 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. IMFINZI se interrumpió en 4 pacientes. La resolución se produjo en 12 pacientes.

Colitis inmunomediada

En el estudio PACIFIC, se reportó colitis o diarrea inmunomediada en 5 (1.1%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 2 (0.4%) pacientes. En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se presentó colitis o diarrea inmunomediada en 31 (1.6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 6 (0.3%) pacientes y Grado 4 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 74 días (rango: 1-365 días). Dieciséis de los 31 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab. IMFINZI se interrumpió en 8 pacientes. La resolución se produjo en 23 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo

En el estudio PACIFIC, se desarrolló hipotiroidismo inmunomediado en 44 (9.3%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI y 3 (1.3%) pacientes en el grupo con

placebo, incluyendo Grado 3 en 1 (0.2%) paciente en IMFINZI frente 0 pacientes en placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas en el grupo tratado con IMFINZI fue de 106.5 días (rango: 13-377 días) frente a 98 días (rango: 0-99 días) en el grupo con placebo. En el grupo tratado con IMFINZI, 41 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal. En el grupo con placebo, los 3 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se reportó hipotiroidismo inmunomediado en 137 (7.3%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 85 días (rango: 9-378 días). De los 137 pacientes, 134 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal, 2 pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para tratar el hipotiroidismo y terapia de reemplazo hormonal, posteriormente. Ningún paciente interrumpió IMFINZI debido a hipotiroidismo.

Hipertiroidismo

En el estudio PACIFIC, se produjo hipertiroidismo inmunomediado en 13 (2.7%) pacientes. No hubo casos Grado 3-4.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se presentó hipertiroidismo inmunomediado en 34 (1.8%) pacientes; no hubo casos Grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 41 días (rango: 14-195 días). Veintiséis de los 34 pacientes recibieron terapia médica (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo o betabloqueador), 12 pacientes recibieron tiroxina cuando el hipertiroidismo pasó a hipotiroidismo, 12 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 3 de los 12 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente interrumpió IMFINZI debido a hipertiroidismo. La resolución se produjo en 23 pacientes. Ocho pacientes experimentaron hipotiroidismo después de hipertiroidismo.

Insuficiencia suprarrenal

En el estudio PACIFIC, se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 1 (0.2%) paciente. No hubo casos Grado 3-4.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se reportó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en 7 (0.4%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 141 días (rango: 70-265 días). Los 7 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 2 de los 7 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente interrumpió IMFINZI debido a insuficiencia suprarrenal. La resolución se produjo en 1 paciente.

Diabetes mellitus tipo 1

En el estudio PACIFIC, se desarrolló diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada en 1 (0.2%) paciente (Grado 3). IMFINZI se interrumpió debido a diabetes mellitus tipo 1. El tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 42 días. Este paciente recibió insulina.

Hipofisitis/Hipopituitarismo

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se reportó hipopituitarismo inmunomediado en 1 (< 0.1%) paciente (Grado 3). Este paciente recibió tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y no interrumpió el tratamiento con IMFINZI.

Nefritis inmunomediada

En el estudio PACIFIC, se produjo nefritis inmunomediada en 1 (0.2%) paciente. No hubo casos Grado 3-4.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se desarrolló nefritis inmunomediada en 3 (0.2%) pacientes, incluido un caso Grado 3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 95 días (rango: 28-239 días). Dos (0.1%) pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI se interrumpió en los 3 pacientes. La resolución se produjo en 2 pacientes.

Erupción inmuno mediada

En el estudio PACIFIC, se reportó erupción o dermatitis inmunomediada en 9 (1.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI y en 1 (0.4%) paciente en el grupo con placebo, incluyendo casos Grado 3 en 2 (0.4%) pacientes con IMFINZI frente a 0 pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas en el grupo tratado con IMFINZI fue de 36 días (rango: 5-110 días) frente a 110 días en el paciente tratado con placebo. En el grupo tratado con IMFINZI, los 9 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos, incluyendo 5 pacientes que recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día).

En el grupo con placebo, el paciente recibió corticosteroides sistémicos. En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se presentó erupción o dermatitis inmunomediada en 30 (1.6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 7 (0.4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 74 días (rango: 1-365 días). Once de los 30 pacientes recibieron tratamiento con altas

dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI se interrumpió en 2 pacientes. La resolución se produjo en 18 pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se desarrollaron reacciones relacionadas con la infusión en 9 (1.9%) pacientes en el estudio PACIFIC. En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI en monoterapia, se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en 35 (1.9%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 5 (0.3%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Durvalumab es una inmunoglobulina y, por lo tanto, no se han realizado estudios de farmacocinética formales de interacciones medicamentosas con durvalumab

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

CPCNP localmente avanzado

La dosis recomendada de IMFINZI es de 10 mg/kg administrada en infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No se recomienda la el aumento escalonado o la reducción de la dosis. Es posible que se requiera la suspensión o interrupción de la dosificación con base en la seguridad y tolerabilidad individuales.

Las guías para el manejo de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune se describen en la Tabla 1. Consultar la sección 4.4 para obtener más información sobre la monitorización y evaluación.

Tabla 1. Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI y recomendaciones de manejo

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
---------------------	-----------------------	--	---

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3- 5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5- 3 x ULN	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT ≤ 8 x ULN o bilirrubina total ≤ 5 x ULN		
	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitaris mo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5-3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3-6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
Erupción o dermatitis inmunomediada	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal

Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
	Grado 3		
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^d	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

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 para paciente: Fuente: Doc ID-003822104 Versión 1.0. Basado en: CPIL 9 Noviembre 2017.

- Clave 1-2018. Fecha de preparación de la versión: Abril 2018
- Inserto Profesional: Fuente: Doc ID-003822101 Versión 1.0. Basado en: CDS 9 Noviembre 2017

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

- Allegar información de sobrevida global (SG)
- Allegar información adicional de sobrevida libre de progresión (PFS).
- Explicar la diferencia de los datos presentados en cuanto al desenlace sobrevida libre de progresión, dado que el valor obtenido del grupo placebo fue de 5.6 meses comparado con datos históricos entre 10-13 meses.
- Justificar la correlación que existe entre PFS y SG en pacientes que con cáncer de pulmón de células no pequeñas no resecable localmente avanzado cuya enfermedad no ha progresado después de la terapia de quimio radiación basada en platino.
- Aclarar por qué no hubo diferencias favorables en los datos de calidad de vida para el grupo de intervención teniendo en cuenta que reportan mejores resultados en el desenlace PFS.
- Informar sobre el impacto en los resultados de no haber utilizado en el estudio el PET como método de diagnóstico.
- Explicar las razones de la presencia de un 5 % de anticuerpos anti medicamento en el grupo placebo (ADAs) vs 4.5% en el grupo del medicamento.

En cuanto a los aspectos de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

En cuanto al Plan de gestión del riesgo se solicita:

- Incluir en el ítem de precauciones y advertencias y los documentos que lo contengan, que se tiene poca experiencia en pacientes con “enfermedad metastásica del sistema nervioso central (SNC) no tratada y enfermedad leptomeníngea con compresión del cordón”.
- Incluir en el ítem de precauciones y advertencias y los documentos que lo contengan, que se tiene poca experiencia en pacientes que requieren medicación inmunosupresora sistémica (excepto la dosis de premedicación).
- Se deben incluir actividades de farmacovigilancia activa.

3.2.2. MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. FEIBA 500 U / 10 mL

Expediente : 20132151
Radicado : 2017117823/20181064388
Fecha : 05/04/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
Fabricante : Baxter AG

Composición: Cada mL contiene 50U Proteína Plasmática Humana con actividad contra inhibidores del Factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: La Proteína Plasmática Humana se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia A por inhibidores. La Proteína Plasmática Humana se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia B por inhibidores, si no hay otro tratamiento específico disponible. La Proteína Plasmática Humana también se usa para la profilaxis de la hemorragia en pacientes con hemofilia A por inhibidores que han experimentado una hemorragia significativa o que están en alto riesgo de sufrir una hemorragia significativa.

Además, la Proteína Plasmática Humana se puede usar para el tratamiento de las hemorragias en pacientes no hemofílicos que han adquirido inhibidores contra el factor VIII.

Contraindicaciones:

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): Hipersensibilidad, dolor de cabeza, mareo, hipotensión, erupción cutánea, anticuerpos de superficie de Hepatitis B positivos.

Efectos secundarios de frecuencia desconocida (no es posible estimar la frecuencia con base en los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Coagulopatía de consumo (CID), aumento del título de inhibidores

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones anafilácticas, urticaria en todo el cuerpo

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento de las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesias), accidente cerebrovascular

(accidente cerebrovascular trombótico, accidente cerebrovascular embólico), somnolencia, alteración del sentido del gusto (disgeusia)

Trastornos cardiacos: Ataque al corazón (infarto de miocardio), palpitaciones del corazón (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulo de sangre con descarga hacia el interior de los vasos (eventos tromboembólicos, trombosis venosas y arteriales), elevación de la presión arterial (hipertensión), ruborización

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolismo pulmonar), constricción de las vías aéreas (broncoespasmo), sibilancias, tos, dificultad respiratoria (disnea)

Trastornos gastrointestinales: Vómito, diarrea, malestar abdominal, ganas de vomitar (náuseas)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento de la cara, hinchazón de la cara, la lengua y los labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo, prurito

Trastornos generales y molestias en el sitio de la inyección: Dolor en el sitio de la inyección, sensación de malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho

Investigaciones: Caída de la presión arterial

Precauciones y advertencias:

Embarazo, lactancia y fertilidad

Su médico decidirá si la Proteína Plasmática Humana se puede usar durante el embarazo y la lactancia. Debido al aumento del riesgo de trombosis durante el embarazo, la Proteína Plasmática Humana deberá ser administrado bajo cuidadosa vigilancia médica y solamente si es absolutamente necesario..

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No hay signos de que la Proteína Plasmática Humana pueda afectar la capacidad de conducir vehículos o de usar maquinaria.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de la Proteína Plasmática Humana: La Proteína Plasmática Humana 50 U/mL contiene aproximadamente 4 mg de sodio (calculado) por mL, cerca de 40 mg de sodio para la presentación de 500 U de FEIBA, cerca de 80 mg de sodio para la presentación de 1000 U de la Proteína Plasmática Humana y cerca de 200 mg de sodio para la presentación de 2500 U de la Proteína Plasmática Humana. Esto debe tomarse en consideración para los pacientes que reciben una dieta hiposódica.

Reacciones Adversas:

Hable con su médico antes de usar la Proteína Plasmática Humana, porque pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, igual que sucede con todos los productos del plasma que se administran por vía intravenosa. Para poder reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe estar al tanto de los potenciales síntomas precoces de una reacción de hipersensibilidad como:

- Eritema (enrojecimiento de la piel)
- Erupción cutánea
- Aparición de habones en la piel (urticaria)
- Prurito en todo el cuerpo
- Hinchazón de los labios y la lengua
- Dificultad para respirar/disnea
- Opresión en el pecho
- Indisposición general
- Mareo
- Caída de la presión arterial

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a los productos derivados del plasma incluyen letargo y agitación.

Interacciones:

Por favor, cuénteles a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos los que se obtienen prescripción médica.

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados del uso combinado o secuencial de la Proteína Plasmática Humana y Factor VIIa recombinante o antifibrinolíticos. Deberá tenerse en mente la posibilidad de eventos tromboticos cuando se usan antifibrinolíticos sistémicos como ácido tranexámico y ácido aminocaproico durante el tratamiento con la Proteína Plasmática Humana. Por consiguiente, no deberán usarse los antifibrinolíticos durante cerca de 6 a 12 horas después de la administración de la Proteína Plasmática Humana.

En los casos de uso concomitante de rFVIIa no es posible descartar una potencial interacción medicamentosa de acuerdo con los datos in vitro y las observaciones clínicas disponibles, que pueda dar lugar a un evento tromboembólico. Igual que sucede con todas las preparaciones para la coagulación de la sangre, la Proteína Plasmática Humana no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su administración, por cuanto la eficacia y la tolerabilidad de la preparación pueden resultar comprometidas. Es aconsejable enjuagar el acceso venoso común con solución

salina fisiológica antes de y después de la administración de la Proteína Plasmática Humana

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

A manera de guía general, se recomienda una dosis de 50-100 U de la Proteína Plasmática Humana por kg de peso corporal; no deberán sobrepasarse una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis máxima diaria de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad de la hemorragia amerite y justifique el uso de dosis más altas.

La experiencia en niños menores de 6 años de edad es limitada; se deberá adaptar el mismo régimen de dosificación de los adultos al estado clínico del niño.

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 respuesta al Auto No. 2018001181 del 02 de febrero de 2018 emitido con base en el concepto del Acta No. 04 de 2017 Numeral 3.2.2.1., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017117823
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017117823
- Declaración sucinta corregida Marzo 2017 Versión 1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.2.1., 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 mL contiene 50U Proteína Plasmática Humana con actividad contra inhibidores del Factor VIII

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: La Proteína Plasmática Humana se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia A por inhibidores. La Proteína Plasmática Humana se usa para el tratamiento de las hemorragias en pacientes con hemofilia B por inhibidores, si no hay otro tratamiento específico disponible. La Proteína Plasmática Humana también se usa para la profilaxis de la hemorragia en

pacientes con hemofilia A por inhibidores que han experimentado una hemorragia significativa o que están en alto riesgo de sufrir una hemorragia significativa.
Además, la Proteína Plasmática Humana se puede usar para el tratamiento de las hemorragias en pacientes no hemofílicos que han adquirido inhibidores contra el factor VIII.

Contraindicaciones:

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
Hipersensibilidad, dolor de cabeza, mareo, hipotensión, erupción cutánea, anticuerpos de superficie de Hepatitis B positivos.

Efectos secundarios de frecuencia desconocida (no es posible estimar la frecuencia con base en los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Coagulopatía de consumo (CID), aumento del título de inhibidores

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones anafilácticas, urticaria en todo el cuerpo

Trastornos del sistema nervioso: Sensación de adormecimiento de las extremidades (hipoestesia), sensación anormal o reducida (parestesias), accidente cerebrovascular (accidente cerebrovascular trombótico, accidente cerebrovascular embólico), somnolencia, alteración del sentido del gusto (disgeusia)

Trastornos cardíacos: Ataque al corazón (infarto de miocardio), palpitaciones del corazón (taquicardia)

Trastornos vasculares: Formación de coágulo de sangre con descarga hacia el interior de los vasos (eventos tromboembólicos, trombosis venosas y arteriales), elevación de la presión arterial (hipertensión), ruborización

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Obstrucción de la arteria pulmonar (embolismo pulmonar), constricción de las vías aéreas (broncoespasmo), sibilancias, tos, dificultad respiratoria (disnea)

Trastornos gastrointestinales: Vómito, diarrea, malestar abdominal, ganas de vomitar (náuseas)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Sensación de adormecimiento de la cara, hinchazón de la cara, la lengua y los labios (angioedema), urticaria en todo el cuerpo, prurito

Trastornos generales y molestias en el sitio de la inyección: Dolor en el sitio de la inyección, sensación de malestar general, sensación de calor, escalofríos, fiebre, dolor en el pecho, malestar en el pecho

Investigaciones: Caída de la presión arterial

Precauciones y advertencias:

Embarazo, lactancia y fertilidad

Su médico decidirá si la Proteína Plasmática Humana se puede usar durante el embarazo y la lactancia. Debido al aumento del riesgo de trombosis durante el embarazo, la Proteína Plasmática Humana deberá ser administrado bajo cuidadosa vigilancia médica y solamente si es absolutamente necesario..

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No hay signos de que la Proteína Plasmática Humana pueda afectar la capacidad de conducir vehículos o de usar maquinaria.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de la Proteína Plasmática Humana: La Proteína Plasmática Humana 50 U/mL contiene aproximadamente 4 mg de sodio (calculado) por mL, cerca de 40 mg de sodio para la presentación de 500 U de FEIBA, cerca de 80 mg de sodio para la presentación de 1000 U de la Proteína Plasmática Humana y cerca de 200 mg de sodio para la presentación de 2500 U de la Proteína Plasmática Humana. Esto debe tomarse en consideración para los pacientes que reciben una dieta hiposódica.

Reacciones Adversas:

Hable con su médico antes de usar la Proteína Plasmática Humana, porque pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, igual que sucede con todos los productos del plasma que se administran por vía intravenosa. Para poder reconocer una reacción alérgica lo más pronto posible, usted debe estar al tanto de los potenciales síntomas precoces de una reacción de hipersensibilidad como:

- Eritema (enrojecimiento de la piel)
- Erupción cutánea
- Aparición de habones en la piel (urticaria)
- Prurito en todo el cuerpo
- Hinchazón de los labios y la lengua
- Dificultad para respirar/disnea
- Opresión en el pecho
- Indisposición general
- Mareo
- Caída de la presión arterial

Otros síntomas de reacciones de hipersensibilidad a los productos derivados del plasma incluyen letargo y agitación.

Interacciones:

Por favor, cuénteles a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluidos los que se obtienen prescripción médica.

No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados del uso combinado o secuencial de la Proteína Plasmática Humana y Factor VIIa recombinante o antifibrinolíticos. Deberá tenerse en mente la posibilidad de eventos tromboticos cuando se usan antifibrinolíticos sistémicos como ácido tranexámico y ácido aminocaproico durante el tratamiento con la Proteína Plasmática Humana. Por consiguiente, no deberán usarse los antifibrinolíticos durante cerca de 6 a 12 horas después de la administración de la Proteína Plasmática Humana.

En los casos de uso concomitante de rFVIIa no es posible descartar una potencial interacción medicamentosa de acuerdo con los datos in vitro y las observaciones clínicas disponibles, que pueda dar lugar a un evento tromboembólico. Igual que sucede con todas las preparaciones para la coagulación de la sangre, la Proteína Plasmática Humana no debe mezclarse con otros productos medicinales antes de su administración, por cuanto la eficacia y la tolerabilidad de la preparación pueden resultar comprometidas. Es aconsejable enjuagar el acceso venoso común con solución salina fisiológica antes de y después de la administración de la Proteína Plasmática Humana.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

A manera de guía general, se recomienda una dosis de 50-100 U de la Proteína Plasmática Humana por kg de peso corporal; no deberán sobrepasarse una dosis individual de 100 U/kg de peso corporal y una dosis máxima diaria de 200 U/kg de peso corporal a menos que la gravedad de la hemorragia amerite y justifique el uso de dosis más altas.

La experiencia en niños menores de 6 años de edad es limitada; se deberá adaptar el mismo régimen de dosificación de los adultos al estado clínico del niño.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar lo siguiente:

- Inserto allegado mediante radicado No. 2017117823
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017117823

- **Declaración sucinta corregida Marzo 2017 Versión 1**

El interesado debe allegar al Grupo de Farmacovigilancia junto con la solicitud de Registro Sanitario la corrección del nombre del producto en los folios 91 y 92, ya que no corresponde al producto de la referencia. Así mismo, allegar las actualizaciones en información de seguridad que se presenten para este producto.

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

**3.2.2.2 ABCERTIN® 200 U
ABCERTIN® 400 U**

Expediente : 20118253
Radicado : 2016155696 / 2017065504 / 20181072503
Fecha : 15/04/2018
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión de Vértices de Tecnofarma S.A

Composición:
Cada frasco ampolla contiene 212U de Imiglucerasa
Cada frasco ampolla contiene 424U de Imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones: Abcertin ® (imiglucerasa inyectable) está indicado como terapia de sustitución enzimática a largo plazo para los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo 1 que presentan una o más de las siguientes condiciones:

- Anemia tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de hierro
- Trombocitopenia.
- Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, como la deficiencia de vitamina D.

Hepatomegalia o esplenomegalia

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes de este medicamento.

Precauciones y advertencias: Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Abcertin®. Tampoco se sabe si Abcertin® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Abcertin® no debe administrarse durante el embarazo, excepto cuando la indicación y necesidad son claras y el beneficio potencial es juzgado por el médico para justificar sustancialmente el riesgo.

La experiencia limitada de 150 resultados de embarazo (basadas principalmente en notificaciones espontáneas y revisión de la literatura) sugiere que el uso de imiglucerasa es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente en el embarazo. Además, estos datos indican que no hubo malformaciones fetales relacionadas al uso de imiglucerasa, a pesar de que la evidencia estadística es baja. La muerte fetal ha sido notificada en raras ocasiones, aunque no está claro si estuvo relacionada con el uso de imiglucerasa o a la enfermedad de Gaucher subyacente.

En pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y quienes tengan la intención de quedar embarazadas, es necesaria una evaluación del tratamiento, sus riesgos y beneficios para cada embarazo. Las pacientes que tienen la enfermedad de Gaucher y quedan embarazadas pueden experimentar un período de mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto incluye un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y un aumento de la necesidad de transfusión. Tanto en el embarazo como en la lactancia, se sabe que se afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

En mujeres que nunca recibieron tratamiento se las debe aconsejar para iniciar el tratamiento antes de la concepción con el fin de alcanzar la salud óptima. En las mujeres que ya reciben Abcertin[®], debe ser considerada la continuación del tratamiento durante el embarazo. Es necesario el monitoreo estrecho del embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, para la individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y la respuesta terapéutica.

Lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

La lactancia afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

Advertencias:

Hipersensibilidad:

No se han reportado casos de formación de anticuerpos IgG contra Abcertin®. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados y testeados a la fecha, han desarrollado anticuerpos IgG contra imiglucerasa durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron dentro de los 6 meses de tratamiento y raramente desarrollaron anticuerpos luego de 12 meses de tratamiento. Se sugiere que los pacientes con sospecha de una disminución de la respuesta al tratamiento deben controlarse periódicamente para detectar la formación de anticuerpos IgG contra imiglucerasa.

Aproximadamente el 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción que se sospeche sea de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas de anticuerpos frente a imiglucerasa. Sin embargo, todos los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no tienen anticuerpos IgG en un nivel detectable. Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad deben ser tratados con precaución cuando se administra Abcertin® (imiglucerasa). Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves, pero ocurren con poca frecuencia. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente la infusión de Abcertin® y comenzarse el tratamiento médico adecuado. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de una emergencia deben ser respetados. Las reacciones anafilactoides han sido reportadas en menos del 1% de la población de pacientes. La mayoría de los pacientes han continuado con éxito la terapia después de una reducción en la tasa de infusión y el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Generales:

No se reportaron casos de hipertensión pulmonar neumonía en los pacientes que recibieron Abcetin®. Sin embargo, en menos de 1% de la población de Pacientes que recibieron tratamiento con imiglucerasa, se observaron casos de hipertensión pulmonar y neumonía. La hipertensión pulmonar y la neumonía son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher y se han observado tanto en los pacientes que recibieron como en los que no recibieron imiglucerasa. Por lo tanto no se ha establecido una relación causal con imiglucerasa. Los pacientes con síntomas respiratorios y en ausencia de fiebre, deben ser evaluados para detectar la presencia de hipertensión. El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron en los pacientes a los que se les administró Abcertin® en un estudio clínico de fase II, se describen a continuación.

La mayoría de las respuestas fueron de intensidad leve o moderada y sin relevancia, en relación con esta droga.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Nº de pacientes y %	Tipo
Infecciones e infestaciones (4)	Nasofaringitis	3 (60%)	Leve
	Tonsilitis	1 (20%)	Moderada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (2)	Artralgia	1 (20%)	Leve
Trastornos gastrointestinales (2)	Diarrea	1 (20%)	Leve
	Dolor abdominal	1 (20%)	Leve
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1)	Tos	1 (20%)	Leve
Trastornos del aparato reproductor y de la mama (1)	Flujo vaginal	1 (20%)	Leve

Através de los estudios y referencias clínicas sobre imiglucerasa, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)) en la tabla de abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Mareos, cefalea, parestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, cianosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas, calambres abdominales, diarrea
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
	Raros	Reacciones anafilacoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria/angioedema, prurito, rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y del sitio de administración	Poco frecuentes	Molestias, quemazón, hinchazón y absceso estéril en el sitio de infusión, malestar en el pecho, fiebre, escalofríos, fatiga

Algunas de las reacciones adversas se relacionaron con la vía de administración. Estas incluyen malestar, prurito, ardor, hinchazón o absceso estéril en el lugar de la punción venosa.

En aproximadamente el 6,6% de los pacientes se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad. La aparición de tales síntomas ocurrieron durante o poco tiempo después de las infusiones; estos síntomas son: prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión. También se han reportado reacciones anafilactoides.

Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides y la reducción de la velocidad de infusión han permitido continuar con el uso de imiglucerasa en la mayoría de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se han comunicado en aproximadamente el 6,5% de los pacientes tratados con imiglucerasa incluyen: náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes.

En la experiencia post-comercialización de imiglucerasa, las tasas de incidencia de los reportes espontáneos de reacciones adversas, no se pueden calcular. A partir de esta base de datos, los eventos adversos más comúnmente informados en los niños (edades 2-12 años) incluyeron:

Disnea, fiebre, náuseas, rubor, vómitos y tos. Mientras que en los adolescentes (edades >12-16 años) y en adultos (edades >16 años) los eventos más frecuentes fueron: dolor de Cabeza, prurito y rash.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en

relación a las manifestaciones clínicas del paciente Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en relación a las manifestaciones clínicas del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala especializada de Moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos Biológicos Recurso de Reposición contra la resolución No. 2017046039 por la cual se niega solicitud de la evaluación farmacológica para el Registro Sanitario del producto de la referencia.

Por lo anterior se solicita revocar dicha resolución y en su reemplazo con base en la aplicación de los principios de igualdad confianza legítima, debido proceso y eficacia de los procedimientos administrativos, aprobar la solicitud de concesión de evaluación farmacológica para los productos ABCERTIN® 200U y 400U.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y los argumentos resentados 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:

Composición:

Cada frasco ampolla contiene 212U de Imiglucerasa

Cada frasco ampolla contiene 424U de Imiglucerasa

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para perfusión

Indicaciones: Abcertin® (imiglucerasa inyectable) está indicado para la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con un diagnóstico confirmado de enfermedad de gaucher no neuropática tipo I o neuropática crónica (Tipo 3) que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad.

Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones:

- a. Anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro
- b. Trombocitopenia
- c. Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de vitamina D
- d. hepatomegalia o esplenomegalia

Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a los excipientes de este medicamento.

Precauciones y advertencias:

Adminístrese con precaución en pacientes que requieran restricción de sodio

Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Abcertin®. Tampoco se sabe si Abcertin® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Abcertin® no debe administrarse durante el embarazo, excepto cuando la indicación y necesidad son claras y el beneficio potencial es juzgado por el médico para justificar sustancialmente el riesgo.

La experiencia limitada de 150 resultados de embarazo (basadas principalmente en notificaciones espontáneas y revisión de la literatura) sugiere que el uso de imiglucerasa es beneficioso para controlar la enfermedad de Gaucher subyacente en el embarazo. Además, estos datos indican que no hubo malformaciones fetales relacionadas al uso de imiglucerasa, a pesar de que la evidencia estadística es baja. La muerte fetal ha sido notificada en raras ocasiones, aunque no está claro si estuvo relacionada con el uso de imiglucerasa o a la enfermedad de Gaucher subyacente.

En pacientes embarazadas con enfermedad de Gaucher y quienes tengan la intención de quedar embarazadas, es necesaria una evaluación del tratamiento, sus riesgos y beneficios para cada embarazo. Las pacientes que tienen la enfermedad de Gaucher y quedan embarazadas pueden experimentar un período de mayor actividad de la enfermedad durante el embarazo y el puerperio. Esto incluye un mayor riesgo de manifestaciones esqueléticas, exacerbación de la citopenia, hemorragia y un aumento de la necesidad de transfusión. Tanto en el embarazo como en la lactancia, se sabe que se afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

En mujeres que nunca recibieron tratamiento se las debe aconsejar para iniciar el tratamiento antes de la concepción con el fin de alcanzar la salud óptima. En las mujeres que ya reciben Abcertin®, debe ser considerada la continuación del tratamiento durante el embarazo. Es necesario el monitoreo estrecho del

embarazo y de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher, para la individualización de la dosis de acuerdo con las necesidades del paciente y la respuesta terapéutica.

Lactancia:

No se sabe si este fármaco se excreta en la leche humana.

La lactancia afecta la homeostasis del calcio de la madre y se acelera el recambio óseo. Esto puede contribuir a empeorar el estado esquelético en la enfermedad de Gaucher.

Advertencias:

Hipersensibilidad:

No se han reportado casos de formación de anticuerpos IgG contra Abcertin®. Aproximadamente el 15% de los pacientes tratados y testeados a la fecha, han desarrollado anticuerpos IgG contra imiglucerasa durante el primer año de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos IgG lo hicieron dentro de los 6 meses de tratamiento y raramente desarrollaron anticuerpos luego de 12 meses de tratamiento. Se sugiere que los pacientes con sospecha de una disminución de la respuesta al tratamiento deben controlarse periódicamente para detectar la formación de anticuerpos IgG contra imiglucerasa.

Aproximadamente el 46% de los pacientes con anticuerpos IgG detectables experimentaron síntomas de hipersensibilidad. Los pacientes con anticuerpos frente a imiglucerasa tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Si un paciente experimenta una reacción que se sospeche sea de hipersensibilidad, se aconseja la realización de pruebas de anticuerpos frente a imiglucerasa. Sin embargo, todos los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad no tienen anticuerpos IgG en un nivel detectable. Los pacientes que han desarrollado anticuerpos o síntomas de hipersensibilidad deben ser tratados con precaución cuando se administra Abcertin® (imiglucerasa). Al igual que con cualquier producto proteínico intravenoso, son posibles las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico graves, pero ocurren con poca frecuencia. Si se producen estas reacciones, debe suspenderse inmediatamente la infusión de Abcertin® y comenzarse el tratamiento médico adecuado. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de una emergencia deben ser respetados. Las reacciones anafilactoides han sido reportadas en menos del 1% de la población de pacientes. La mayoría de los pacientes han continuado con éxito la terapia después de una reducción en la tasa de infusión y el tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides.

Generales:

No se reportaron casos de hipertensión pulmonar neumonía en los pacientes que recibieron Abcertin®. Sin embargo, en menos de 1% de la población de Pacientes que recibieron tratamiento con imiglucerasa, se observaron casos de hipertensión pulmonar y neumonía. La hipertensión pulmonar y la neumonía son complicaciones conocidas de la enfermedad de Gaucher y se han observado tanto en los pacientes que recibieron como en los que no recibieron imiglucerasa. Por lo tanto no se ha establecido una relación causal con imiglucerasa. Los pacientes con síntomas respiratorios y en ausencia de fiebre, deben ser evaluados para detectar la presencia de hipertensión. El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento en el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron en los pacientes a los que se les administró Abcertin® en un estudio clínico de fase II, se describen a continuación. La mayoría de las respuestas fueron de intensidad leve o moderada y sin relevancia, en relación con esta droga.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Nº de pacientes y %	Tipo
Infecciones e infestaciones (4)	Nasofaringitis	3 (60%)	Leve
	Tonsilitis	1 (20%)	Moderada
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (2)	Artralgia	1 (20%)	Leve
Trastornos gastrointestinales (2)	Diarrea	1 (20%)	Leve
	Dolor abdominal	1 (20%)	Leve
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (1)	Tos	1 (20%)	Leve
Trastornos del aparato reproductor y de la mama (1)	Flujo vaginal	1 (20%)	Leve

Através de los estudios y referencias clínicas sobre imiglucerasa, las reacciones adversas se enumeran según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $<1/100$) y raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$)) en la tabla de abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuentes	Mareos, cefalea, parestesia
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taquicardia, cianosis
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Enrojecimiento, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Vómitos, náuseas, calambres abdominales, diarrea
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad
	Raros	Reacciones anafilactoides
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria/angioedema, prurito, rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuentes	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y del sitio de administración	Poco frecuentes	Molestias, quemazón, hinchazón y absceso estéril en el sitio de infusión, malestar en el pecho, fiebre, escalofríos, fatiga

Algunas de las reacciones adversas se relacionaron con la vía de administración. Estas incluyen malestar, prurito, ardor, hinchazón o absceso estéril en el lugar de la punción venosa.

En aproximadamente el 6,6% de los pacientes se han observado síntomas sugestivos de hipersensibilidad. La aparición de tales síntomas ocurrieron durante o poco tiempo después de las infusiones; estos síntomas son: prurito, enrojecimiento, urticaria, angioedema, molestias en el pecho, disnea, tos, cianosis e hipotensión.

También se han reportado reacciones anafilactoides.

Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticosteroides y la reducción de la velocidad de infusión han permitido continuar con el uso de imiglucerasa en la mayoría de los pacientes.

Otras reacciones adversas que se han comunicado en aproximadamente el 6,5% de los pacientes tratados con imiglucerasa incluyen: náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea, erupción cutánea, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareos, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos eventos ocurrieron en <1,5% de la población total de pacientes.

En la experiencia post-comercialización de imiglucerasa, las tasas de incidencia de los reportes espontáneos de reacciones adversas, no se pueden calcular. A partir de esta base de datos, los eventos adversos más comúnmente informados en los niños (edades 2-12 años) incluyeron:

Disnea, fiebre, náuseas, rubor, vómitos y tos. Mientras que en los adolescentes (edades >12-16 años) y en adultos (edades >16 años) los eventos más frecuentes fueron: dolor de Cabeza, prurito y rash.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacción

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario: Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en relación a las manifestaciones clínicas del paciente. Abcertin® (imiglucerasa inyectable) se administra en infusión intravenosa durante 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada paciente. Las dosis iniciales van desde 2,5 U/kg de peso corporal 3 veces a la semana a 60 U/kg una vez cada 2 semanas. La dosis de 60 U/kg cada 2 semanas es la dosis de la que se dispone de más datos. La gravedad de la enfermedad puede determinar que se inicie el tratamiento a una dosis relativamente alta o la administración sea relativamente frecuente. El ajuste de la dosis debe hacerse sobre una base individual y la misma puede aumentarse o disminuirse, en base al logro de los objetivos terapéuticos según los resultados de las evaluaciones integrales de rutina en relación a las manifestaciones clínicas del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

La Sala ratifica sobre el riesgo de confusión que se puede dar con los nombres comerciales de otros productos que corresponden a principios activos con indicaciones totalmente diferentes por lo que traslada esta inquietud para que sea resuelta durante el trámite de Registro Sanitario.

Se recomienda negar el inserto por cuanto no se ajusta al presente 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.

3.2.3 RENOVACIONES

3.2.3.1. MYOZYME ®

Expediente : 19979757
 Radicado : 2017112317/20181062757
 Fecha : 03/04/2018
 Interesado : Genzyme de Colombia Ltda.
 Fabricante : Genzyme Ireland LTD

Composición: Cada frasco contiene 5 mg/mL de alglucosidasa alfa después de su reconstitución con agua para inyección (dosis extraíble de 50 mg).

Forma farmacéutica: Polvo compacto liofilizado estéril

Indicaciones: Alglucosidasa alfa está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (deficiencia de α -glucosidasa ácida).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) al principio activo o a algunos de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias

Hipersensibilidad / reacciones anafilácticas

Reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas que amenazan la vida, se han observado en pacientes durante la infusión de alglucosidasa alfa, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Un pequeño número de pacientes desarrolló choque anafiláctico y/o paro cardíaco durante la infusión de alglucosidasa alfa requiriendo medidas necesarias de soporte vital.

Ante reacciones graves de hipersensibilidad o anafilácticas se debe considerar la interrupción inmediata de alglucosidasa alfa y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado. Dada la posibilidad de que se produzcan reacciones graves a la infusión, siempre que se administre alglucosidasa alfa se deberá contar con las medidas necesarias de apoyo médico, incluyendo equipos de reanimación cardiopulmonar especialmente para los pacientes con hipertrofia cardíaca y pacientes con función respiratoria comprometida significativamente.

Reacciones asociada con la infusión (RAIs)

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa en dos estudios clínicos de enfermedad de

Pompe de inicio infantil de 52 semanas de duración. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, el 28% de los pacientes en el grupo de tratamiento con alglucosidasa alfa experimentó RAIs. Las RAIs pueden ocurrir en cualquier momento, hasta dentro de un par de horas después de la infusión de alglucosidasa alfa y son más probables con velocidades de infusión más altas.

La mayoría de las reacciones se evaluaron como leves a moderadas; algunas reacciones fueron graves. Algunos pacientes fueron tratados previamente con agentes antihistamínicos, antipiréticos y/o esteroides. Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir aún después de recibir agentes antipiréticos, antihistamínicos o esteroides. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, a pesar de tratamiento previo, los síntomas se podrían mejorar mediante la disminución de la velocidad de infusión, interrupción temporal de la misma y/o administración de agentes antihistamínicos y/o antipiréticos. Ante reacciones graves se debe considerar la interrupción inmediata de alglucosidasa alfa y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado. Equipos de reanimación cardiopulmonar, debe estar disponibles.

Los pacientes que han sufrido reacciones relacionadas con la infusión se deben tratar con precaución al volver a administrar alglucosidasa alfa.

Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden presentar una función cardíaca y respiratoria comprometida, lo cual puede predisponer a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves debidas a las reacciones a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca durante la administración de alglucosidasa alfa.

Precauciones Generales

Los pacientes que padecen enfermedad aguda concomitante al momento de la infusión, parecen tener mayor riesgo de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión al recibir la infusión de alglucosidasa alfa. Se debe prestar especial atención al estado clínico del paciente antes de administrar alglucosidasa alfa.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG a alglucosidasa alfa, generalmente dentro de los 3 meses de tratamiento. Los pacientes con enfermedad de inicio infantil tratados con dosis más altas de alglucosidasa alfa tienden a desarrollar una respuesta de anticuerpos más robusta y a desarrollar más RAIs. En estudios clínicos, algunos pacientes IgG positivos con enfermedad de inicio infantil o con enfermedad de aparición tardía, de que fueron evaluados de forma retrospectiva por presencia de anticuerpos inhibidores, resultaron positivos en ensayos in vitro para la inhibición de actividad enzimática y/o absorción. La relevancia clínica del

desarrollo de anticuerpos inhibidores en pacientes tratados con alglucosidasa alfa se desconoce. Sin embargo, los bebés negativos para Material Inmunológico de Reacción Cruzada (CRIM, por sus siglas en inglés), han demostrado efectos clínicos reducidos en presencia de una elevación sostenida de títulos de anticuerpos IgG con actividad inhibitoria.

Se recomienda que se monitoree periódicamente la formación de anticuerpos IgG en estos pacientes. El efecto del desarrollo de anticuerpos sobre la eficacia a largo plazo de alglucosidasa alfa no se conoce completamente. Se ha observado que algunos pacientes, incluyendo aquellos negativos para CRIM (es decir, pacientes en los que no se detectó proteína endógena GAA mediante análisis Western blot), desarrollan títulos de anticuerpos anti- alglucosidasa alfa elevados y sostenidos. Se piensa que la causa de la respuesta clínica pobre en algunos de estos pacientes es multifactorial.

Se observaron resultados positivos a anticuerpos IgE específicos para alglucosidasa alfa en una pequeña cantidad de pacientes y algunos de ellos experimentaron una reacción anafiláctica. Las pruebas se realizan normalmente para RAI sugestivos de reacciones de hipersensibilidad.

Algunos pacientes han sido exitosamente reexpuestos a la droga usando velocidades de infusión más lentas y/o menor dosis inicial y continúan recibiendo tratamiento con alglucosidasa alfa bajo supervisión clínica estrecha.

Se han reportado reacciones cutáneas severas y posiblemente, reacciones inmunes con alglucosidasa alfa, incluyendo lesiones de piel ulcerosas y necrotizantes. Biopsia de piel en un paciente demostró la deposición de anticuerpos anti-rhGAA en la lesión. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el complejo inmunitario que involucren piel y otros órganos durante la administración de alglucosidasa alfa. Si ocurrieran reacciones mediadas por el sistema inmunitario, debiera considerarse la interrupción de la administración de alglucosidasa alfa, e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de la re-administración de alglucosidasa alfa, a raíz de una reacción inmuno- mediada, deben ser considerados. Algunos pacientes han sido exitosamente reexpuestos y siguieron recibiendo alglucosidasa alfa bajo una supervisión clínica estrecha.

Arritmia cardíaca y muerte súbita durante anestesia general para la colocación de un catéter venoso central

En pacientes que padecen enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca se debe proceder cuidadosamente al administrar anestesia general para la colocación del catéter venoso central o para otros procedimientos quirúrgicos.

Las arritmias cardíacas, incluidas fibrilación ventricular, taquicardia ventricular y bradicardia, que han ocasionado paro cardíaco o muerte, o que han requerido reanimación o desfibrilación cardíaca, se han relacionado con el empleo de anestesia general en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca.

Falla cardiorrespiratoria aguda

Se observó falla cardiorrespiratoria aguda que requirió intubación y soporte inotrópico, en algunos pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca primaria, posiblemente relacionada con la sobrecarga de líquidos durante la administración de alglucosidasa alfa.

Ensayos de laboratorio útiles para la supervisión de los pacientes

Se sugiere monitorear periódicamente la formación de anticuerpos IgG en estos pacientes. En aquellos pacientes que padecieron reacciones relacionadas con la infusión que sugieren reacciones de hipersensibilidad se podrían también evaluar la formación de anticuerpos IgE a alglucosidasa alfa.

En aquellos pacientes que presenten una disminución de la mejoría a pesar del tratamiento continuo con alglucosidasa alfa y en los que se sospeche que la presencia de anticuerpos es parte de la causa, se podrán evaluar la neutralización de la captación y de la actividad enzimática.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias pesadas

No se han realizado estudios con alglucosidasa alfa sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias

Reacciones Adversas:

Estudios Clínicos

Experiencia con enfermedad de inicio infantil

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes fueron las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Se observaron RAI en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa en dos estudios clínicos de enfermedad de Pompe de inicio infantil de 52 semanas de duración. La mayoría de estas reacciones variaron de leves a moderadas. En los estudios clínicos y en el programa de acceso ampliado, las RAI observadas en más de 1 paciente fueron: exantema, rubor, urticaria, pirexia, tos, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, vómitos, taquipnea, agitación, aumento de la presión arterial, cianosis, hipertensión, irritabilidad, palidez, prurito, arcadas, escalofríos, temblores, hipotensión, broncoespasmo, eritema, edema facial, sensación de calor, cefalea, hiperhidrosis, mayor secreción de lágrimas, livedo reticularis, náuseas, edema periorbital, agitación y sibilancias. Se observaron reacciones graves a la infusión en más de 1 paciente, entre otras pirexia, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia, cianosis e hipotensión.

La mayoría de las RAI, que requirieron intervención, mejoraron con la disminución de la tasa de infusión, la interrupción temporal de la misma y/o la administración de agentes antipiréticos, antihistamínicos o esteroides.

Experiencia con enfermedad de inicio tardío

Las reacciones adversas más comunes observadas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (de 10 a 70 años) fueron reacciones a la infusión. Los pacientes fueron tratados con 20 mg/kg de alglucosidasa alfa o placebo (al azar en una proporción de 2:1) una vez cada dos semanas durante 78 semanas. RAI se produjeron en aproximadamente el 28% de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa, comparado con el 23% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente. Las RAI que fueron notificadas en > 5% de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa incluyeron dolor de cabeza, náuseas, mareos, urticaria, erupciones cutáneas, molestias en el pecho, anafilaxia, vómito, hiperhidrosis, enrojecimiento y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas graves en 4 pacientes tratados con alglucosidasa alfa fueron: angioedema, molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor torácico no cardíaco y taquicardia supraventricular. Reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones anafilácticas mediadas por IgE.

Reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas en al menos dos pacientes (3%) tratados con alglucosidasa alfa se enumeran en la Tabla 1.

Table 1: Resumen de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento considerados como relacionados con el tratamiento, que ocurrieron en al menos el 3% de pacientes tratados con alglucosidasa alfa por grupo de tratamiento

Sistema de Clasificación de órganos Término preferido	Pacientes en alglucosidasa alfa	Pacientes en placebo
	Número de Pacientes ¹ n (%)	Número de Pacientes ¹ n (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Fatiga	3 (5,0)	4 (13,3)
Molestia en el pecho	4 (6,7)	1 (3,3)
Inflamación local	2 (3,3)	1 (3,3)
Pirexia	2 (3,3)	1 (3,3)
Edema periférico	2 (3,3)	0
Sensación de calor	2 (3,3)	0

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Opresión en la garganta	2 (3,3)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	5 (8,3)	6 (20,0)
Mareos	4 (6,7)	2 (6,7)
Parestesia	2 (3,3)	1 (3,3)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		
Urticaria	5 (8,3)	0
Hiperhidrosis	5 (8,3)	0
Prurito	2 (3,3)	0
Erupción Papular	2 (3,3)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	5 (8,3)	3 (10,0)
Vómito	3 (5,0)	0
Diarrea	2 (3,3)	1 (3,3)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Contracciones musculares	4 (6,7)	1 (3,3)
Mialgia	3 (5,0)	1 (3,3)
Espasmos musculares	2 (3,3)	1 (3,3)
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad	2 (3,3)	0
Trastornos vasculares		
Rubor	3 (5,0)	0
Investigaciones		
Aumento de presión arterial	3 (5,0)	0

Referencia: AGLU02704: pompe\ccds\output\taereird.pdf

¹Los porcentajes se basan en el número total de pacientes tratados en el grupo de estudio. Un paciente que experimenta más de un AE dentro de un término preferido se cuenta una vez dentro de ese término preferido.

Experiencia post-comercialización

Reacciones significativas de hipersensibilidad/reacciones anafilácticas han sido reportadas en pacientes tratados con alglucosidasa alfa. Algunos pacientes experimentaron reacciones anafilácticas con peligro de muerte, incluyendo choque anafiláctico, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Las reacciones, por lo general, se produjeron poco después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaron una constelación de signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edema y/o cutánea. Las reacciones incluyen broncoespasmo, sibilancias, paro respiratorio, dificultad respiratoria, apnea, estridor, disnea, disminución de la saturación de oxígeno, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, taquicardia, cianosis, vasoconstricción, enrojecimiento, dolor en el pecho, molestias en el pecho, opresión de garganta, angioedema, edema faríngeo, edema facial, edema periférico, urticaria y erupción cutánea.

Estas reacciones fueron controladas generalmente, con la interrupción temporal y/o la interrupción de la infusión y la administración de antihistamínicos, corticosteroides, líquidos intravenosos y/o oxígeno, cuando esté clínicamente indicado. En algunos casos de reacción anafiláctica y paro cardíaco, epinefrina y/o resucitación cardiopulmonar fueron también administrados. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento con alglucosidasa alfa, algunos bajo una supervisión clínica estrecha. La detección temprana de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas pueden ayudar en el manejo eficaz de los pacientes y para prevenir posibles resultados significativos e irreversibles.

Además de las reacciones a la infusión de los ensayos clínicos y del programa de acceso expandido, las siguientes reacciones a la infusión se han comunicado de fuentes mundiales, posterior a la aprobación para comercialización, incluidos los programas clínicos en curso: conjuntivitis, edema local o periférico, dolor abdominal y artralgia.

Se han reportado con el tratamiento de alglucosidasa alfa reacciones cutáneas graves y, posiblemente, reacciones inmuno- mediadas incluyendo lesiones ulcerosas y necrotizantes de piel. En un paciente se demostró la deposición de anticuerpos anti-rhGAA mediante una biopsia de piel. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el complejo inmunitario que involucren piel y otros órganos durante la administración de alglucosidasa alfa. Si ocurrieran reacciones mediadas por el sistema inmunitario, debiera considerarse la interrupción de la administración de alglucosidasa alfa, e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de la re-administración de

alglucosidasa alfa, a raíz de una reacción inmuno-mediada, deben ser considerados. Algunos pacientes han sido exitosamente reexpuestos y siguieron recibiendo alglucosidasa alfa bajo una supervisión clínica estrecha

Interacciones:

Fármaco/Fármaco

No se han realizado estudios con alglucosidasa alfa sobre las interacciones con otros fármacos.

Fármaco/Alimentos

Las interacciones con alimentos y bebidas son poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Puesto que no se cuenta con estudios de compatibilidad, este producto no se debe mezclar con otros medicamentos.

Ensayos de fármaco/laboratorio

No se especifica ninguno.

Vía de administración: Intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario:

Se recomienda una posología de alglucosidasa alfa de 20 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas administrada en forma de infusión intravenosa.

Las infusiones se deben administrar de modo incremental. Se recomienda comenzar la infusión a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y aumentarla gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una velocidad máxima de 7 mg/kg/ hora si no se observan indicios de reacciones relacionadas con la infusión. La tasa de infusión se puede disminuir y/o interrumpir la administración temporalmente en caso de que se presenten reacciones a la misma.

La inocuidad y eficacia de alglucosidasa alfa han sido evaluadas en pacientes con edades que van desde la infancia hasta la edad adulta.

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha no incluyen un número suficiente de sujetos mayores de 65 años con el fin de evaluar la seguridad y eficacia de alglucosidasa alfa en esta población.

Reconstitución, dilución y preparación

Se debe utilizar una técnica aséptica durante la preparación. No utilizar agujas de filtro durante la preparación.

1. Determinar la cantidad de frascos a reconstituir según el peso del paciente y en base a la posología recomendada de 20 mg/kg.
 $\text{Peso del paciente (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)} = \text{dosis para el paciente (en mg)}$. Dosis del paciente (en mg) dividida por 50 mg/frasco = cantidad de frascos a reconstituir. Si la cantidad de frascos incluye una fracción, se deberá redondear al número entero superior.
 Ejemplo: Peso del paciente (16 kg) $\times$ dosis (20 mg/kg) = dosis para el paciente (320 mg). 320 mg divididos por 50 mg/frasco = 6,4 frascos; por lo tanto, se deben reconstituir 7 frascos.
 Tomar del refrigerador la cantidad de frascos necesaria y esperar que éstos alcancen temperatura ambiente antes de proceder a la reconstitución (aproximadamente 30 minutos).
2. Reconstituir cada frasco de alglucosidasa alfa inyectando lentamente 10,3 mL de agua estéril para inyección, USP, sobre la pared interna de cada frasco. Cada frasco tiene un rendimiento de 5 mg/mL. La dosis total extraíble por frasco es de 50 mg por 10 mL. Evitar el impacto fuerte del agua para inyección en el polvo y asimismo evitar la formación de espuma. Para ello, agregar lentamente en el frasco el agua para inyección por goteo, y no hacerlo directamente sobre el polvo liofilizado. Inclinar en ángulo y mover en forma giratoria cada frasco suavemente. No invertir ni agitar.
3. Inspeccionar visualmente de inmediato los frascos reconstituidos para determinar si se observan partículas de material y decoloración. No utilizar la solución si al realizar la inspección inmediata se observan partículas opacas o decoloración. En algunos casos, después de la inspección inicial, la solución reconstituida puede contener algunas partículas de alglucosidasa alfa en forma de filamentos blancos finos o fibras traslúcidas. Esto también puede ocurrir después de realizar la dilución para la infusión. Se ha demostrado que estas partículas contienen alglucosidasa alfa y pueden aparecer después del paso de reconstitución inicial y aumentar con el tiempo. Los estudios han demostrado que estas partículas se eliminan mediante el filtrado en línea sin que ejerzan un efecto detectable sobre la pureza o la concentración.
4. Alglucosidasa alfa se debe diluir en cloruro de sodio al 0,9 % para inyección, USP, inmediatamente después de la reconstitución, hasta alcanzar una concentración final de de 0,5 a 4 mg/mL.
5. Retirar lentamente la solución reconstituida de cada frasco. Evitar que se forme espuma en la jeringa.
6. Quitar el aire de la bolsa de infusión para minimizar la formación de partículas, debido a la sensibilidad de alglucosidasa alfa en la interfaz aire-líquido.
7. Añadir lentamente la solución de alglucosidasa alfa reconstituida directamente en la solución de cloruro de sodio. No añadirla en el espacio de aire ya que podría quedar retenida dentro de la bolsa de infusión. Evitar la formación de espuma en la bolsa de infusión.

8. Mezclar invirtiendo suavemente o masajeando la bolsa de infusión. No agitar. La solución reconstituida y diluida de alglucosidasa alfa para infusión debe ser protegida de la luz.

Con el propósito de eliminar toda partícula visible, la solución diluida de alglucosidasa alfa deberá filtrarse durante su administración utilizando un filtro en línea de 0,2 µm de baja conjugación proteica.

La infusión de alglucosidasa alfa no se debe aplicar en la misma línea intravenosa con otros productos.

Administración

Alglucosidasa alfa se debe administrar con una tasa de infusión inicial no superior a 1 mg/kg/hora. Una vez que se haya establecido la tolerancia del paciente a la tasa de infusión, ésta se podrá aumentar a razón de 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una tasa máxima de 7 mg/kg/hora. Se deben controlar los signos vitales en cada paso, antes de aumentar la tasa de infusión. Es factible administrar alglucosidasa alfa a la tasa máxima de 7 mg/kg/hora hasta completar la infusión. La tasa de infusión se puede disminuir y/o interrumpir temporalmente en caso de que ocurran reacciones a la infusión

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 respuesta al Auto No. 2018001255 del 05 de Febrero de 2018 emitido con base en el concepto del Acta No. 04 de 2017 Numeral 3.2.3.2., de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto 503383. Revisión Local Febrero de 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.3.2., 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 frasco contiene 5 mg/mL de alglucosidasa alfa después de su reconstitución con agua para inyección (dosis extraíble de 50 mg).

Forma farmacéutica: Polvo compacto liofilizado estéril

Indicaciones: Alglucosidasa alfa está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (deficiencia de α -glucosidasa ácida).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) al principio activo o a algunos de sus excipientes.

Precauciones y Advertencias:

Advertencias

Hipersensibilidad / reacciones anafilácticas

Reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas que amenazan la vida, se han observado en pacientes durante la infusión de alglucosidasa alfa, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Un pequeño número de pacientes desarrolló choque anafiláctico y/o paro cardíaco durante la infusión de alglucosidasa alfa requiriendo medidas necesarias de soporte vital.

Ante reacciones graves de hipersensibilidad o anafilácticas se debe considerar la interrupción inmediata de alglucosidasa alfa y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado. Dada la posibilidad de que se produzcan reacciones graves a la infusión, siempre que se administre alglucosidasa alfa se deberá contar con las medidas necesarias de apoyo médico, incluyendo equipos de reanimación cardiopulmonar especialmente para los pacientes con hipertrofia cardíaca y pacientes con función respiratoria comprometida significativamente.

Reacciones asociada con la infusión (RAIs)

Se observaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa en dos estudios clínicos de enfermedad de Pompe de inicio infantil de 52 semanas de duración. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, el 28% de los pacientes en el grupo de tratamiento con alglucosidasa alfa experimentó RAIs. Las RAIs pueden ocurrir en cualquier momento, hasta dentro de un par de horas después de la infusión de alglucosidasa alfa y son más probables con velocidades de infusión más altas.

La mayoría de las reacciones se evaluaron como leves a moderadas; algunas reacciones fueron graves. Algunos pacientes fueron tratados previamente con agentes antihistamínicos, antipiréticos y/o esteroides. Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir aún después de recibir agentes

antipiréticos, antihistamínicos o esteroides. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, a pesar de tratamiento previo, los síntomas se podrían mejorar mediante la disminución de la velocidad de infusión, interrupción temporal de la misma y/o administración de agentes antihistamínicos y/o antipiréticos. Ante reacciones graves se debe considerar la interrupción inmediata de alglucosidasa alfa y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado. Equipos de reanimación cardiopulmonar, debe estar disponibles.

Los pacientes que han sufrido reacciones relacionadas con la infusión se deben tratar con precaución al volver a administrar alglucosidasa alfa.

Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden presentar una función cardíaca y respiratoria comprometida, lo cual puede predisponer a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves debidas a las reacciones a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca durante la administración de alglucosidasa alfa.

Precauciones

Generales

Los pacientes que padecen enfermedad aguda concomitante al momento de la infusión, parecen tener mayor riesgo de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión al recibir la infusión de alglucosidasa alfa. Se debe prestar especial atención al estado clínico del paciente antes de administrar alglucosidasa alfa.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG a alglucosidasa alfa, generalmente dentro de los 3 meses de tratamiento. Los pacientes con enfermedad de inicio infantil tratados con dosis más altas de alglucosidasa alfa tienden a desarrollar una respuesta de anticuerpos más robusta y a desarrollar más RAIs. En estudios clínicos, algunos pacientes IgG positivos con enfermedad de inicio infantil o con enfermedad de aparición tardía, de que fueron evaluados de forma retrospectiva por presencia de anticuerpos inhibidores, resultaron positivos en ensayos in vitro para la inhibición de actividad enzimática y/o absorción. La relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos inhibidores en pacientes tratados con alglucosidasa alfa se desconoce. Sin embargo, los bebés negativos para Material Inmunológico de Reacción Cruzada (CRIM, por sus siglas en inglés), han demostrado efectos clínicos reducidos en presencia de una elevación sostenida de títulos de anticuerpos IgG con actividad inhibitoria.

Se recomienda que se monitoree periódicamente la formación de anticuerpos IgG en estos pacientes. El efecto del desarrollo de anticuerpos sobre la eficacia a largo plazo de alglucosidasa alfa no se conoce completamente. Se ha observado

que algunos pacientes, incluyendo aquellos negativos para CRIM (es decir, pacientes en los que no se detectó proteína endógena GAA mediante análisis Western blot), desarrollan títulos de anticuerpos anti- alglucosidasa alfa elevados y sostenidos. Se piensa que la causa de la respuesta clínica pobre en algunos de estos pacientes es multifactorial.

Se observaron resultados positivos a anticuerpos IgE específicos para alglucosidasa alfa en una pequeña cantidad de pacientes y algunos de ellos experimentaron una reacción anafiláctica. Las pruebas se realizan normalmente para RAI sugestivos de reacciones de hipersensibilidad.

Algunos pacientes han sido exitosamente reexpuestos a la droga usando velocidades de infusión más lentas y/o menor dosis inicial y continúan recibiendo tratamiento con alglucosidasa alfa bajo supervisión clínica estrecha.

Se han reportado reacciones cutáneas severas y posiblemente, reacciones inmunes con alglucosidasa alfa, incluyendo lesiones de piel ulcerosas y necrotizantes. Biopsia de piel en un paciente demostró la deposición de anticuerpos anti-rhGAA en la lesión. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el complejo inmunitario que involucren piel y otros órganos durante la administración de alglucosidasa alfa. Si ocurrieran reacciones mediadas por el sistema inmunitario, debiera considerarse la interrupción de la administración de alglucosidasa alfa, e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de la re-administración de alglucosidasa alfa, a raíz de una reacción inmuno- mediada, deben ser considerados. Algunos pacientes han sido exitosamente reexpuestos y siguieron recibiendo alglucosidasa alfa bajo una supervisión clínica estrecha.

Arritmia cardíaca y muerte súbita durante anestesia general para la colocación de un catéter venoso central

En pacientes que padecen enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca se debe proceder cuidadosamente al administrar anestesia general para la colocación del catéter venoso central o para otros procedimientos quirúrgicos.

Las arritmias cardíacas, incluidas fibrilación ventricular, taquicardia ventricular y bradicardia, que han ocasionado paro cardíaco o muerte, o que han requerido reanimación o desfibrilación cardíaca, se han relacionado con el empleo de anestesia general en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca.

Falla cardiorrespiratoria aguda

Se observó falla cardiorrespiratoria aguda que requirió intubación y soporte inotrópico, en algunos pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardíaca primaria, posiblemente relacionada con la sobrecarga de líquidos durante la administración de alglucosidasa alfa.

Ensayos de laboratorio útiles para la supervisión de los pacientes

Se sugiere monitorear periódicamente la formación de anticuerpos IgG en estos pacientes. En aquellos pacientes que padecieron reacciones relacionadas con la infusión que sugieren reacciones de hipersensibilidad se podrían también evaluar la formación de anticuerpos IgE a alglucosidasa alfa.

En aquellos pacientes que presenten una disminución de la mejoría a pesar del tratamiento continuo con alglucosidasa alfa y en los que se sospeche que la presencia de anticuerpos es parte de la causa, se podrán evaluar la neutralización de la captación y de la actividad enzimática.

Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias pesadas

No se han realizado estudios con alglucosidasa alfa sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias

Reacciones Adversas:

Estudios Clínicos

Experiencia con enfermedad de inicio infantil

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes fueron las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Se observaron RAI en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa en dos estudios clínicos de enfermedad de Pompe de inicio infantil de 52 semanas de duración. La mayoría de estas reacciones variaron de leves a moderadas. En los estudios clínicos y en el programa de acceso ampliado, las RAI observadas en más de 1 paciente fueron: exantema, rubor, urticaria, pirexia, tos, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, vómitos, taquipnea, agitación, aumento de la presión arterial, cianosis, hipertensión, irritabilidad, palidez, prurito, arcadas, escalofríos, temblores, hipotensión, broncoespasmo, eritema, edema facial, sensación de calor, cefalea, hiperhidrosis, mayor secreción de lágrimas, livedo reticularis, náuseas, edema periorbital, agitación y sibilancias. Se observaron reacciones graves a la infusión en más de 1 paciente, entre otras pirexia, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia, cianosis e hipotensión.

La mayoría de las RAI, que requirieron intervención, mejoraron con la disminución de la tasa de infusión, la interrupción temporal de la misma y/o la administración de agentes antipiréticos, antihistamínicos o esteroides.

Experiencia con enfermedad de inicio tardío

Las reacciones adversas más comunes observadas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (de 10 a 70 años) fueron reacciones a la infusión. Los pacientes fueron tratados con 20 mg/kg de alglucosidasa alfa o placebo (al azar en una proporción de 2:1) una vez cada dos semanas durante 78 semanas. RAIs se produjeron en aproximadamente el 28% de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa, comparado con el 23% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente. Las RAIs que fueron notificadas en > 5% de los pacientes tratados con alglucosidasa alfa incluyeron dolor de cabeza, náuseas, mareos, urticaria, erupciones cutáneas, molestias en el pecho, anafilaxia, vómito, hiperhidrosis, enrojecimiento y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas graves en 4 pacientes tratados con alglucosidasa alfa fueron: angioedema, molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor torácico no cardíaco y taquicardia supraventricular. Reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones anafilácticas mediadas por IgE.

Reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas en al menos dos pacientes (3%) tratados con alglucosidasa alfa se enumeran en la Tabla 1.

Table 1: Resumen de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento considerados como relacionados con el tratamiento, que ocurrieron en al menos el 3% de pacientes tratados con alglucosidasa alfa por grupo de tratamiento

Sistema de Clasificación de órganos Término preferido	Pacientes en alglucosidasa alfa	Pacientes en placebo
	Número de Pacientes ¹ n (%)	Número de Pacientes ¹ n (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Fatiga	3 (5,0)	4 (13,3)
Molestia en el pecho	4 (6,7)	1 (3,3)
Inflamación local	2 (3,3)	1 (3,3)
Pirexia	2 (3,3)	1 (3,3)
Edema periférico	2 (3,3)	0
Sensación de calor	2 (3,3)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		

Opresión en la garganta	2 (3,3)	0
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	5 (8,3)	6 (20,0)
Mareos	4 (6,7)	2 (6,7)
Parestesia	2 (3,3)	1 (3,3)
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		
Urticaria	5 (8,3)	0
Hiperhidrosis	5 (8,3)	0
Prurito	2 (3,3)	0
Erupción Papular	2 (3,3)	0
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	5 (8,3)	3 (10,0)
Vómito	3 (5,0)	0
Diarrea	2 (3,3)	1 (3,3)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Contracciones musculares	4 (6,7)	1 (3,3)
Mialgia	3 (5,0)	1 (3,3)
Espasmos musculares	2 (3,3)	1 (3,3)
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad	2 (3,3)	0
Trastornos vasculares		
Rubor	3 (5,0)	0
Investigaciones		
Aumento de presión arterial	3 (5,0)	0

Referencia: AGLU02704: pompe\ccds\output\taerelrd.pdf

¹Los porcentajes se basan en el número total de pacientes tratados en el grupo de estudio. Un paciente que experimenta más de un AE dentro de un término preferido se cuenta una vez dentro de ese término preferido.

Experiencia post-comercialización

Reacciones significativas de hipersensibilidad/reacciones anafilácticas han sido reportadas en pacientes tratados con alglucosidasa alfa. Algunos pacientes experimentaron reacciones anafilácticas con peligro de muerte, incluyendo choque anafiláctico, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Las reacciones, por lo general, se produjeron poco después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaron una constelación de signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edema y/o cutánea. Las reacciones incluyen broncoespasmo, sibilancias, paro respiratorio, dificultad respiratoria, apnea, estridor, disnea, disminución de la saturación de oxígeno, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, taquicardia, cianosis, vasoconstricción, enrojecimiento, dolor en el pecho, molestias en el pecho, opresión de garganta, angioedema, edema faríngeo, edema facial, edema periférico, urticaria y erupción cutánea.

Estas reacciones fueron controladas generalmente, con la interrupción temporal y/o la interrupción de la infusión y la administración de antihistamínicos, corticosteroides, líquidos intravenosos y/o oxígeno, cuando esté clínicamente indicado. En algunos casos de reacción anafiláctica y paro cardíaco, epinefrina y/o resucitación cardiopulmonar fueron también administrados. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento con alglucosidasa alfa, algunos bajo una supervisión clínica estrecha. La detección temprana de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas pueden ayudar en el manejo eficaz de los pacientes y para prevenir posibles resultados significativos e irreversibles.

Además de las reacciones a la infusión de los ensayos clínicos y del programa de acceso expandido, las siguientes reacciones a la infusión se han comunicado de fuentes mundiales, posterior a la aprobación para comercialización, incluidos los programas clínicos en curso: conjuntivitis, edema local o periférico, dolor abdominal y artralgia.

Se han reportado con el tratamiento de alglucosidasa alfa reacciones cutáneas graves y, posiblemente, reacciones inmuno- mediadas incluyendo lesiones ulcerosas y necrotizantes de piel. En un paciente se demostró la deposición de anticuerpos anti-rhGAA mediante una biopsia de piel. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el complejo inmunitario que involucren piel y otros órganos durante la administración de alglucosidasa alfa. Si ocurrieran reacciones mediadas por el sistema inmunitario, debiera considerarse la interrupción de la administración de alglucosidasa alfa, e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de la re-administración de alglucosidasa alfa, a raíz de una reacción inmuno-mediada, deben ser considerados. Algunos pacientes han sido

exitosamente reexpuestos y siguieron recibiendo alglucosidasa alfa bajo una supervisión clínica estrecha

Interacciones:

Fármaco/Fármaco

No se han realizado estudios con alglucosidasa alfa sobre las interacciones con otros fármacos.

Fármaco/Alimentos

Las interacciones con alimentos y bebidas son poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Puesto que no se cuenta con estudios de compatibilidad, este producto no se debe mezclar con otros medicamentos.

Ensayos de fármaco/laboratorio

No se especifica ninguno.

Vía de administración: Intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario:

Se recomienda una posología de alglucosidasa alfa de 20 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas administrada en forma de infusión intravenosa.

Las infusiones se deben administrar de modo incremental. Se recomienda comenzar la infusión a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y aumentarla gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una velocidad máxima de 7 mg/kg/ hora si no se observan indicios de reacciones relacionadas con la infusión. La tasa de infusión se puede disminuir y/o interrumpir la administración temporalmente en caso de que se presenten reacciones a la misma.

La inocuidad y eficacia de alglucosidasa alfa han sido evaluadas en pacientes con edades que van desde la infancia hasta la edad adulta.

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha no incluyen un número suficiente de sujetos mayores de 65 años con el fin de evaluar la seguridad y eficacia de alglucosidasa alfa en esta población.

Reconstitución, dilución y preparación

Se debe utilizar una técnica aséptica durante la preparación. No utilizar agujas de filtro durante la preparación.

1. Determinar la cantidad de frascos a reconstituir según el peso del paciente y en base a la posología recomendada de 20 mg/kg.
Peso del paciente (kg) x dosis (mg/kg) = dosis para el paciente (en mg).
Dosis del paciente (en mg) dividida por 50 mg/frasco = cantidad de frascos a reconstituir. Si la cantidad de frascos incluye una fracción, se deberá redondear al número entero superior.
Ejemplo: Peso del paciente (16 kg) x dosis (20 mg/kg) = dosis para el paciente (320 mg). 320 mg divididos por 50 mg/frasco = 6,4 frascos; por lo tanto, se deben reconstituir 7 frascos.
Tomar del refrigerador la cantidad de frascos necesaria y esperar que éstos alcancen temperatura ambiente antes de proceder a la reconstitución (aproximadamente 30 minutos).
2. Reconstituir cada frasco de alglucosidasa alfa inyectando lentamente 10,3 mL de agua estéril para inyección, USP, sobre la pared interna de cada frasco. Cada frasco tiene un rendimiento de 5 mg/mL. La dosis total extraíble por frasco es de 50 mg por 10 mL. Evitar el impacto fuerte del agua para inyección en el polvo y asimismo evitar la formación de espuma. Para ello, agregar lentamente en el frasco el agua para inyección por goteo, y no hacerlo directamente sobre el polvo liofilizado. Inclinar en ángulo y mover en forma giratoria cada frasco suavemente. No invertir ni agitar.
3. Inspeccionar visualmente de inmediato los frascos reconstituidos para determinar si se observan partículas de material y decoloración. No utilizar la solución si al realizar la inspección inmediata se observan partículas opacas o decoloración. En algunos casos, después de la inspección inicial, la solución reconstituida puede contener algunas partículas de alglucosidasa alfa en forma de filamentos blancos finos o fibras traslúcidas. Esto también puede ocurrir después de realizar la dilución para la infusión. Se ha demostrado que estas partículas contienen alglucosidasa alfa y pueden aparecer después del paso de reconstitución inicial y aumentar con el tiempo. Los estudios han demostrado que estas partículas se eliminan mediante el filtrado en línea sin que ejerzan un efecto detectable sobre la pureza o la concentración.
4. Alglucosidasa alfa se debe diluir en cloruro de sodio al 0,9 % para inyección, USP, inmediatamente después de la reconstitución, hasta alcanzar una concentración final de de 0,5 a 4 mg/mL.
5. Retirar lentamente la solución reconstituida de cada frasco. Evitar que se forme espuma en la jeringa.
6. Quitar el aire de la bolsa de infusión para minimizar la formación de partículas, debido a la sensibilidad de alglucosidasa alfa en la interfaz aire-líquido.
7. Añadir lentamente la solución de alglucosidasa alfa reconstituida directamente en la solución de cloruro de sodio. No añadirla en el espacio

de aire ya que podría quedar retenida dentro de la bolsa de infusión. Evitar la formación de espuma en la bolsa de infusión.

8. Mezclar invirtiendo suavemente o masajeando la bolsa de infusión. No agitar. La solución reconstituida y diluida de alglucosidasa alfa para infusión debe ser protegida de la luz.

Con el propósito de eliminar toda partícula visible, la solución diluida de alglucosidasa alfa deberá filtrarse durante su administración utilizando un filtro en línea de 0,2 µm de baja conjugación proteica.

La infusión de alglucosidasa alfa no se debe aplicar en la misma línea intravenosa con otros productos.

Administración

Alglucosidasa alfa se debe administrar con una tasa de infusión inicial no superior a 1 mg/kg/hora. Una vez que se haya establecido la tolerancia del paciente a la tasa de infusión, ésta se podrá aumentar a razón de 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una tasa máxima de 7 mg/kg/hora. Se deben controlar los signos vitales en cada paso, antes de aumentar la tasa de infusión. Es factible administrar alglucosidasa alfa a la tasa máxima de 7 mg/kg/hora hasta completar la infusión. La tasa de infusión se puede disminuir y/o interrumpir temporalmente en caso de que ocurran reacciones a la infusión

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, se recomienda aprobar el inserto para el producto de la referencia.

3.2.3.2 HAVRIX 1440 VACUNA

Expediente : 19991775
 Radicado : 20181069599
 Fecha : 11/04/2018
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.
 Fabricante : GlaxoSmithKline Biologicals S.A

Composición:

Una dosis (1,0 ml) de Havrix 1440 Adult contiene:
 Virus de la hepatitis A (inactivado) 1,2 1440 unidades ELISA
 1 Producido en células diploides humanas (MRC-5)
 2 Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado 0,50 miligramos Al3+

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: Havrix está indicado para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) en personas en riesgo de exposición al VHA.

Contraindicaciones: No se debe administrar Havrix a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna), ni a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración anterior de Havrix.

Precauciones y advertencias:

Como ocurre con otras vacunas, se debe posponer la administración de Havrix™ en personas con una enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

Es posible que algunas personas se encuentren en el período de incubación de una infección por hepatitis A en el momento de la vacunación. No se sabe si en estos casos Havrix™ previene la hepatitis A.

En pacientes sometidos a hemodiálisis y en personas con un sistema inmunológico deficiente, puede que no se obtengan títulos de anticuerpos anti-VHA adecuados tras la dosis única de Havrix™. Por tanto, estos pacientes podrán requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Como con todas las vacunas inyectables, se debe tener a disposición inmediata el tratamiento médico y supervisión adecuados en el raro caso que se presenten reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta sicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Havrix™ puede administrarse a personas infectadas con el VIH.
La seropositividad contra la hepatitis A no resulta una contraindicación

Reacciones adversas:

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 5300 pacientes.

Las frecuencias por dosis se comunican como:

Muy frecuentes:	≥10 %
Frecuentes:	≥1 % y <10 %
Poco frecuentes:	≥0,1 % y <1 %
Raras:	≥0,01 % y <0,1 %
Muy raras:	<0,01 %

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Ensayos clínicos		
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superiores, rinitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Irritabilidad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Somnolencia
	Poco frecuente	Mareos
	Rara	Hipoestesia, paraestesia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Síntomas gastrointestinales (como diarrea, náuseas, vómitos)
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Poco frecuente	Exantema
	Rara	Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco frecuente	Mialgia, anquilosamiento musculoesquelético
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Dolor y enrojecimiento en el sitio de inyección, fatiga
	Frecuente	Malestar, fiebre ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$), reacción en el sitio de inyección (como hinchazón o induración)
	Poco frecuente	Síntomas pseudogripales
	Rara	Escalofríos
Datos de poscomercialización		
Trastornos inmunológicos	Anafilaxis, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y reacciones similares a la enfermedad del suero	
Trastornos del sistema nervioso	Convulsiones	
Trastornos vasculares	Vasculitis	
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Edema angioneurótico, urticaria, eritema multiforme	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	

Interacciones:

Dado que Havrix es una vacuna inactivada, es poco probable que su utilización concomitante con otras vacunas inactivadas produzca interferencia con las respuestas inmunes.

Havrix puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: tifoidea, fiebre amarilla, cólera (inyectable), tétano o monovalente y vacunas combinadas compuestas de sarampión, paperas, rubéola y varicela.

La administración concomitante de inmunoglobulinas no perjudica el efecto protector de la vacuna.

Cuando se considere necesaria la administración concomitante de otras vacunas o inmunoglobulinas, los productos deberán aplicarse con jeringas y agujas distintas y en diferentes sitios de inyección.

Vía de administración:
Intramuscular.

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Vacunación primaria

- Adultos a partir de 19 años y en adelante.

Una dosis única de Havrix™ 1440 Adult (1,0 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

- Niños y adolescentes a partir de 1 año hasta los 18 años inclusive.

Una dosis única de Havrix™ 720 Junior (0,5 ml de suspensión) es utilizada para la inmunización primaria.

Vacunación de refuerzo

Tras la vacunación primaria con Havrix™ 1440 Adult o Havrix™ 720 Junior, se recomienda una dosis de refuerzo a fin de garantizar la protección a largo plazo. Esta dosis de refuerzo deberá administrarse en cualquier momento entre los 6 meses y los 5 años, pero preferiblemente entre 6 y 12 meses después de la primera 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 con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015)
- Información para prescribir versión GDS 12/IPI/08 (15/sept/2015)

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 los laboratorios de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.



CO-SC-7341-1

Precauciones y advertencias:

Filgrastim no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas.

Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica. Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Filgrastim. Suspenda definitivamente Filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre el medicamento en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o peg-filgrastim. Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra filgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Crecimiento de las células malignas

El factor estimulador de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce.

Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, filgrastim debe administrarse con precaución.

La seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16)) no está establecida.

Otras precauciones especiales

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten una enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con filgrastim durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de filgrastim. Los pacientes con historial reciente de

infiltrados en el pulmón o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que recibían filgrastim y peg-filgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron tras reducción de dosis o retirada de filgrastim y peg-filgrastim. Se recomienda monitoreo de análisis de orina.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

La administración de filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 mcg/kg/día) se acompaña de un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/l$ o superior en menos del 5% de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/l$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPC, la administración de filgrastim debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/l$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

Se debe tener especial cuidado con los pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los

pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran medicamentos quimioterápicos con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave, tanto solos como combinados. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablative o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). Se han notificado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo la enfermedad venoclusiva y alteraciones del volumen de los fluidos corporales en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Se notificaron casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea (ver “Reacciones adversas” y “Propiedades farmacodinámicas”). El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento, fue asociado con resultados anormales transitorios en escáneres óseos. Esto debe tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

- Movilización

No hay datos comparativos aleatorizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (Filgrastim solo, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente, así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34+ indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular.

- Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensiva, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34⁺/ kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

- Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican una relación compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34⁺/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

La seguridad y eficacia de Filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Se han notificado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Filgrastim. Por lo tanto, el recuento de plaquetas se debe controlar atentamente.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas $< 100 \times 10^9/l$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de $75 \times 10^9/l$.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis.

Debe suspenderse la administración de Filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los $70 \times 10^9/l$.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para garantizar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos (y pacientes), tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

En donantes sanos, se han notificado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

- Precauciones especiales para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con Filgrastim

Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de médula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

Un estudio retrospectivo europeo que evaluaba el uso de Filgrastim tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemia aguda sugirió un aumento del riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) y mortalidad cuando se administraba Filgrastim. En otro estudio retrospectivo internacional en pacientes con leucemia mieloide aguda y crónica, no se observó efecto sobre el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, TRM, ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, incluyendo los resultados de nueve ensayos prospectivos de asignación aleatoria, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio caso-control, no detectaron un efecto en el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped aguda, enfermedad de injerto contra el huésped crónica o mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

Riesgo Relativo (IC del 95%) de enfermedad del injerto contra el huésped y TRM después del tratamiento con Filgrastim tras trasplante de médula ósea

Publicación	Período de estudio	N	Enfermedad del injerto contra el huésped aguda, Grado II-IV	Enfermedad del injerto contra el huésped crónica	TRM
Metanálisis (2003)	1986-2001a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio europeo retrospectivo (2004)	1992-2002b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio internacional retrospectivo (2006)	1995-2000b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este periodo; algunos estudios utilizaron GM-CSF

^b El análisis incluye pacientes que recibían trasplante de médula ósea durante este periodo

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

- Hemograma

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios del hemograma como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular.

- Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros procesos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con neutropenia crónica grave tratados con Filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El síndrome mielodisplásico y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anormalidades citogenéticas, síndrome mielodisplásico o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

- Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Filgrastim. El 31% de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo disminuyó o quedó frenada al reducir la dosis, y sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Un pequeño número de pacientes presentaron hematuria, de forma frecuente, y proteinuria. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.

La seguridad y la eficacia de Filgrastim no están establecidas en los recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Filgrastim. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

- Hemograma

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento.

Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de Filgrastim.

- Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Filgrastim no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con Filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba).

- Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión

La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con rasgo de células falciformes y anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Filgrastim. El médico deberá actuar con precaución al prescribir Filgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

En todos los pacientes
Filgrastim contiene sodio.

Filgrastim contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimuladores de las colonias de granulocitos (G-CSFs), debería registrarse claramente en el historial del paciente la marca comercial del producto administrado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor musculoesquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en un 10% de los pacientes y de forma grave en un 3%. También se ha notificado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) (ver debajo sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”). En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculoesquelético. En donantes se ha observado leucocitosis y trombocitopenia tras la administración de Filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. En los pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Filgrastim fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Filgrastim han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia (ver “Advertencias y precauciones”).

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en pacientes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos; ver “Advertencias y precauciones” y “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”. En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideran consistentemente relacionadas con la administración de Filgrastim fueron el dolor musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y en la notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con cáncer

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica ^a Esplenomegalia ^a Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento ^a	Enfermedad del injerto contra el huésped ^a		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Disminución del apetito ^a				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva ^a Alteración del volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar ^a		

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringéico ^a Tos ^a Disnea	Hemoptisis ^a	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Insuficiencia respiratoria ^a Edema pulmonar ^a Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración en el pulmón ^a Hemorragia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^a Vómitos ^a Estreñimiento ^a Náuseas ^a				
Trastornos hepatobiliares	Gamma-glutamyl transferasa elevada				

^a Ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

^b Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”)

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

^d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de las PBPC en la experiencia postcomercialización

^e Casos observados en el entorno del ensayo clínico

Movilización de PBPC en donantes sanos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a Leucocitosis ^a	Esplenomegalia ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia (Ácido úrico elevado en sangre)		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ^a		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos hepato hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^{b*}		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

^a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

^{b*} incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con NCG

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia ^a Anemia	Ruptura esplénica ^a Trombocitopenia ^a	Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea				
Trastornos hepato hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^{b*} Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección			

^a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

^{b*} incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con VIH

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas					Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia ^a	Crisis de células falciformes ^a			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^b					
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis

^a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver "Advertencias y precauciones" y "Propiedades farmacológicas"). Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Filgrastim no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos ensayos clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de la mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración en el pulmón resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser mortales.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Filgrastim en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Movilización de PBPC en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

Se ha observado poco frecuentemente exacerbación de la artritis.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/l$) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) en el 35% de los donantes después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con NCG

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Filgrastim y típicamente observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, fueron reacción en el lugar de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se consideró relacionada con el tratamiento con Filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la exploración física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó de hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con Filgrastim.

Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de Filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento crónico con Filgrastim. La frecuencia se estima como “frecuente” en base a los datos de los ensayos clínicos.

Farmacovigilancia

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a informar cualquier evento adverso a la Unidad de Seguridad de Medicamentos de BIOSIDUS S.A. Constitución 4234 (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048. farmacovigilancia@biosidus.com.ar

Interacciones:

Interacciones medicamentosas

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Filgrastim, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

El tratamiento con Biofigran® debe administrarse únicamente en un centro oncológico con experiencia en la terapia con G-CSF y en hematología, que disponga de las facilidades diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis se deberían realizar en colaboración con un centro de oncología-hematología con una aceptable experiencia en este campo y donde la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas pueda ser realizada correctamente.

Quimioterapia citotóxica convencional

Posología

La dosis recomendada de Biofigran® es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Biofigran® debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m²/día (4,0-8,4 mcg/kg/día).

La dosificación diaria de Biofigran® se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Biofigran®. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida, no se debe suspender el tratamiento con Biofigran® hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Biofigran® antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.

Forma de administración

Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5% en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos. La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual.

En pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

Posología

La dosis inicial recomendada de Biofigran® es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Biofigran® debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Biofigran® se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de Biofigran
> 1,0 x 10 ⁹ /l durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de Biofigran
Si el RAN permanece $> 1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos más	Suspender Biofigran®
Si el RAN desciende a $< 1,0 \times 10^9/l$ durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de Biofigran® siguiendo las etapas arriba indicadas	

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Forma de administración

Biofigran® debe administrarse en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas. Biofigran® debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de las PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

Posología

La dosis recomendada de Biofigran® cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de Biofigran® debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Biofigran®, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de $0,5 \times 10^9/l$ a $> 5,0 \times 10^9/l$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Forma de administración

Biofigran® administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único: Biofigran® debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea. En perfusiones Biofigran® debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Biofigran® tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC: biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC

Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Biofigran® debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día de 4 a 5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso del receptor.

Forma de administración

Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Biofigran® debe administrarse diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de Biofigran®. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/l$ y $10 \times 10^9/l$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis 24 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Biofigran® por encima de 24 mcg/kg/día.

Forma de administración

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Posología

- Para la recuperación de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Biofigran® es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos ($RAN > 2,0 \times 10^9/l$). En los ensayos clínicos, > 90% de

los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para revertir la neutropenia.

- Para mantener el recuento normal de neutrófilos:

Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU (300 mcg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN $> 2,0 \times 10^9/l$.

Forma de administración

Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con Biofigran® han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología específica.

Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios de Biofigran® en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la NCG y cáncer

El 65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para la NCG. Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Biofigran® es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Biofigran® se puede diluir, si es necesario, en glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 mcg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si Filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 mcg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml, las dosis totales de Filgrastim inferiores a 30 MU (300 mcg), deben administrarse añadiendo 0,2 ml de una solución de albúmina humana al 20% (F. Eur.). Biofigran® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, los viales de Biofigran® son para un solo uso.

Biofigran®, diluido en glucosa al 5%, es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las diluciones de Biofigran® no deben prepararse más de 24 horas antes de su administración y se deben almacenar bajo refrigeración a temperatura entre 2 y 8 °C. Biofigran® no debe administrarse después de la fecha de vencimiento.

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. 2018001182 emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.3.4 con el fin de 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2017, numeral 3.2.3.4., 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:

Indicaciones:

Biofigran® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide

crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

La eficacia y seguridad de Biofigran® es similar en adultos y en niños que están recibiendo quimioterapia citotóxica.

Biofigran® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC).

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $0,5 \times 10^9/l$, y con una historia de infecciones severas o recurrentes, la administración prolongada de Biofigran® está indicada para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones.

Biofigran® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección avanzada por VIH para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

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

Precauciones y advertencias:

Filgrastim no debe aplicarse para aumentar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de las pautas establecidas.

Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica. Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Filgrastim. Suspenda definitivamente Filgrastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre el medicamento en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o peg-filgrastim. Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La tasa de generación de anticuerpos contra filgrastim es generalmente baja. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con una actividad neutralizante.

Crecimiento de las células malignas

El factor estimulador de las colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce.

Filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Se pondrá atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda.

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria, filgrastim debe administrarse con precaución.

La seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16)) no está establecida.

Otras precauciones especiales

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicada en los pacientes que presenten una enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con filgrastim durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de filgrastim. Los pacientes con historial reciente de infiltrados en el pulmón o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración pulmonar y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que recibían filgrastim y peg-filgrastim. En general, los acontecimientos de glomerulonefritis se resolvieron tras reducción de dosis o retirada de filgrastim y peg-filgrastim. Se recomienda monitoreo de análisis de orina.

Precauciones especiales en los pacientes con cáncer

Se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

La administración de filgrastim a dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 mcg/kg/día) se acompaña de un recuento leucocitario de $100 \times 10^9/l$ o superior en menos del 5% de los casos. No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera $50 \times 10^9/l$ después del nadir teórico, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPC, la administración de filgrastim debe suspenderse o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de $70 \times 10^9/l$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia

Se debe tener especial cuidado con los pacientes tratados con quimioterapia a altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., con las dosis plenas de acuerdo al protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, debe vigilarse periódicamente el recuento plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administran medicamentos quimioterápicos con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave, tanto solos como combinados. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Otras precauciones especiales

Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o

son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

- **Valoración del rendimiento de células progenitoras**

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34⁺ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34⁺ transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican una relación compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34⁺/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre.

La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones.

La seguridad y eficacia de Filgrastim en donantes sanos menores de 16 años o mayores de 60 años no está establecida.

Se han notificado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Filgrastim. Por lo tanto, el recuento de plaquetas se debe controlar atentamente.

Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas $< 50 \times 10^9/l$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas $< 100 \times$

10⁹/l; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están por debajo de 75 x 10⁹/l.

No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis.

Debe suspenderse la administración de Filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los 70 x 10⁹/l.

Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mielóide maligno. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para garantizar la monitorización de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos (y pacientes), tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSFs). Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

En donantes sanos, se han notificado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Filgrastim y administrar el tratamiento apropiado.

- Precauciones especiales para los receptores de PBPC alogénicas movilizadas con Filgrastim

Los datos disponibles indican que, en comparación con el trasplante de médula ósea, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico de PBPC y el receptor pueden estar asociadas a un mayor riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica.

Un estudio retrospectivo europeo que evaluaba el uso de Filgrastim tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea en pacientes con leucemia aguda sugirió un aumento del riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, mortalidad relacionada con el tratamiento (TRM) y mortalidad cuando se administraba Filgrastim. En otro estudio retrospectivo internacional en pacientes con leucemia mieloide aguda y crónica, no se observó efecto sobre el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped, TRM, ni mortalidad. Un metanálisis de estudios de trasplantes alogénicos, incluyendo los resultados de nueve ensayos prospectivos de asignación aleatoria, 8 estudios retrospectivos y 1 estudio caso-control, no detectaron un efecto en el riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped aguda, enfermedad de injerto contra el huésped crónica o mortalidad temprana relacionada con el tratamiento.

Riesgo Relativo (IC del 95%) de enfermedad del injerto contra el huésped y TRM después del tratamiento con Filgrastim tras trasplante de médula ósea

Publicación	Período de estudio	N	Enfermedad del injerto contra el huésped aguda, Grado II-IV	Enfermedad del injerto contra el huésped crónica	TRM
Metanálisis (2003)	1986-2001a	1198	1,08 (0,87; 1,33)	1,02 (0,82; 1,26)	0,70 (0,38; 1,31)
Estudio europeo retrospectivo (2004)	1992-2002b	1789	1,33 (1,08; 1,64)	1,29 (1,02; 1,61)	1,73 (1,30; 2,32)
Estudio internacional retrospectivo (2006)	1995-2000b	2110	1,11 (0,86; 1,42)	1,10 (0,86; 1,39)	1,26 (0,95; 1,67)

^a El análisis incluye estudios con trasplante de médula ósea durante este periodo; algunos estudios utilizaron GM-CSF

^b El análisis incluye pacientes que recibían trasplante de médula ósea durante este periodo

Precauciones especiales en los pacientes con NCG

- Hemograma

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Filgrastim. El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios del hemograma como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular.

- Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCG y diferenciarlo de otros procesos hematopoyéticos como anemia aplásica, mielodisplasia y

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Filgrastim. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con Filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

- **Hemograma**

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de Filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento.

Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de Filgrastim.

- **Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores**

El tratamiento con Filgrastim no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de poder recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con Filgrastim, el paciente puede presentar un riesgo mayor de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba).

- **Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión**

La neutropenia puede deberse a la infiltración de la médula ósea por infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con rasgo de células falciformes y anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de células falciformes, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Filgrastim. El médico deberá actuar con precaución al prescribir Filgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes.

En todos los pacientes

Filgrastim contiene sodio.

Filgrastim contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimuladores de las colonias de granulocitos (G-CSFs), debería registrarse claramente en el historial del paciente la marca comercial del producto administrado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor musculoesquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en un 10% de los pacientes y de forma grave en un 3%. También se ha notificado enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) (ver debajo sección “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”). En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculoesquelético. En donantes se ha observado leucocitosis y trombocitopenia tras la administración de Filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. En los pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Filgrastim fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Filgrastim han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia (ver “Advertencias y precauciones”).

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en pacientes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimuladores de colonias de granulocitos; ver “Advertencias y precauciones” y “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”. En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideran consistentemente relacionadas con la administración de Filgrastim fueron el dolor musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y en la notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con cáncer

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica ^a Esplenomegalia ^a Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento ^a	Enfermedad del injerto contra el huésped ^b		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Disminución del apetito ^a				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a				
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva ^a Alteración del volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar ^a		

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor faringéico ^a Tos ^a Disnea	Hemoptisis ^a	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Insuficiencia respiratoria ^a Edema pulmonar ^a Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración en el pulmón ^a Hemorragia pulmonar		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ^a Vómitos ^a Estreñimiento ^a Náuseas ^a				
Trastornos hepatobiliares	Gamma-glutamyl transferasa elevada				

^a Ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”

^b Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver “Descripción de las reacciones adversas seleccionadas”)

^c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

^d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de las PBPC en la experiencia postcomercialización

^e Casos observados en el entorno del ensayo clínico

Movilización de PBPC en donantes sanos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a Leucocitosis ^a	Esplenomegalia ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia (Ácido úrico elevado en sangre)		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ^a		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético*		Exacerbación de la artritis reumatoide		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis		

^a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

14 incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, migraja, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con NCG

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia ^a Anemia	Ruptura esplénica ^a Trombocitopenia ^a	Crisis de células falciformes ^a		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis				
Trastornos gastrointestinales	Diarrea				
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Vasculitis cutánea Alopecia			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^b Artralgia	Osteoporosis			
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en la zona de inyección			

^a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

b* incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con VIH

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas					Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia ^a	Crisis de células falciformes ^a			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^b					
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis

^a Ver "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"

^b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron G-CSF tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver "Advertencias y precauciones" y "Propiedades farmacológicas"). Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia postcomercialización con el uso de factores estimuladores de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterápicos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Filgrastim no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos ensayos clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de la mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Filgrastim. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración en el pulmón resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser mortales.

Tras la administración de Filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

En ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o durante el tratamiento. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Filgrastim en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia postcomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Filgrastim. La frecuencia se estima como poco frecuente en base a los datos de los ensayos clínicos.

Movilización de PBPC en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales.

Se han notificado acontecimientos adversos pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

Se ha observado poco frecuentemente exacerbación de la artritis.

Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/l$) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$) en el 35% de los donantes después de la administración de Filgrastim y los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con NCG

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Filgrastim y típicamente observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, fueron reacción en el lugar de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción.

Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se consideró relacionada con el tratamiento con Filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la exploración física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó de hiperesplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con Filgrastim.

Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Filgrastim son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, lo que sugiere que la farmacocinética de Filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en los pacientes mayores de 65 años en comparación con los pacientes adultos jóvenes (>18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y, en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Filgrastim en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Filgrastim.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave que reciben tratamiento

crónico con Filgrastim. La frecuencia se estima como “frecuente” en base a los datos de los ensayos clínicos.

Farmacovigilancia

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a informar cualquier evento adverso a la Unidad de Seguridad de Medicamentos de BIOSIDUS S.A. Constitución 4234 (C1254ABX) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048. farmacovigilancia@biosidus.com.ar

Interacciones:

Interacciones medicamentosas

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Filgrastim, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con Filgrastim y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia.

Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas.

Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Filgrastim. Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

El tratamiento con Biofigran® debe administrarse únicamente en un centro oncológico con experiencia en la terapia con G-CSF y en hematología, que disponga de las facilidades diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis se deberían realizar en colaboración con un centro de oncología-hematología con una aceptable experiencia en este campo y donde la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas pueda ser realizada correctamente.

Quimioterapia citotóxica convencional

Posología

La dosis recomendada de Biofigran® es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Biofigran® debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Durante los ensayos clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m²/día (4,0-8,4 mcg/kg/día).

La dosificación diaria de Biofigran® se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células retorne a su rango normal. Después de quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica.

Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de Biofigran®. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica mantenida, no se debe suspender el tratamiento con Biofigran® hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Biofigran® antes de que se alcance el nadir teórico de neutrófilos.

Forma de administración

Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea diaria o diluido en glucosa al 5% en perfusión intravenosa diaria aplicada durante 30 minutos. La vía subcutánea es de preferencia en la mayoría de los casos. Existen algunas evidencias provenientes de un estudio de administración de dosis única que indican que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración de dosis múltiples. La elección de la ruta depende de la situación clínica individual.

En pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea

Posología

La dosis inicial recomendada de Biofigran® es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Biofigran® debe administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la perfusión de la médula ósea.

Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de Biofigran® se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma:

Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de Biofigran
> $1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si el RAN permanece > $1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos más	Suspender Biofigran®
Si el RAN desciende a < $1,0 \times 10^9/l$ durante el período de tratamiento, se debe ajustar de nuevo la dosis de Biofigran® siguiendo las etapas arriba indicadas	

RAN = recuento absoluto de neutrófilos

Forma de administración

Biofigran® debe administrarse en perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas o bien en perfusión subcutánea continua de 24 horas. Biofigran® debe diluirse en 20 ml de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de las PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

Posología

La dosis recomendada de Biofigran® cuando se administra solo en la movilización de PBPC, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Tiempo de leucocitaféresis: una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6 suelen ser suficientes. En otras circunstancias, leucocitaféresis adicionales pueden ser necesarias. La administración de Biofigran® debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Biofigran®, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de $0,5 \times 10^9/l$ a $> 5,0 \times 10^9/l$. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, una única leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Forma de administración

Biofigran® administrado en la movilización de PBPC como tratamiento único: Biofigran® debe administrarse en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, en inyección subcutánea. En perfusiones Biofigran® debe diluirse en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Biofigran® tras quimioterapia mielosupresora en la movilización de PBPC: biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

Para la movilización de las PBPC en donantes sanos previa al trasplante alogénico de PBPC

Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Biofigran® debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día de 4 a 5 días consecutivos. Las leucocitaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener 4×10^6 células CD34⁺/kg de peso del receptor.

Forma de administración

Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día en una dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Biofigran® debe administrarse diariamente en inyección subcutánea para alcanzar y mantener el recuento de neutrófilos por encima de $1,5 \times 10^9/l$. Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria y prolongada de Biofigran®. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/l$ y $10 \times 10^9/l$. En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis 24 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Biofigran® por encima de 24 mcg/kg/día.

Forma de administración

Neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Posología

- Para la recuperación de la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Biofigran® es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando la dosis hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta que se alcance y mantenga un recuento normal de neutrófilos ($RAN > 2,0 \times 10^9/l$). En los ensayos clínicos, > 90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días.

En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para revertir la neutropenia.

- Para mantener el recuento normal de neutrófilos:

Una vez lograda la recuperación de la neutropenia, se debe determinar la dosis mínima efectiva necesaria para mantener el recuento normal de los neutrófilos. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis con 30 MU (300 mcg)/día cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente, podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/l$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días a la semana para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/l$, siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el $RAN > 2,0 \times 10^9/l$.

Forma de administración

Para la recuperación de la neutropenia o para mantener el recuento normal de neutrófilos: Biofigran® debe administrarse en inyección subcutánea.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos con Biofigran® han incluido un pequeño número de pacientes ancianos, pero no se ha realizado ningún estudio especial en este grupo de población, por lo que no puede establecerse ninguna recomendación sobre una posología específica.

Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios de Biofigran® en pacientes con insuficiencia grave de la función hepática o renal demuestran que el perfil farmacodinámico y farmacocinético es similar al observado en individuos normales. No se requiere ajuste de dosis en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la NCG y cáncer

El 65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayo sobre NCG eran menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluía a la mayoría de los pacientes con neutropenia congénita. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para la NCG. Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Biofigran® es similar en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica. Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora son las mismas que en adultos.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Biofigran® se puede diluir, si es necesario, en glucosa al 5%. No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 mcg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si Filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 mcg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml, las dosis totales de Filgrastim inferiores a 30 MU (300 mcg), deben administrarse añadiendo 0,2 ml de una solución de albúmina humana al 20% (F. Eur.). Biofigran® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, los viales de Biofigran® son para un solo uso.

Biofigran®, diluido en glucosa al 5%, es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Las diluciones de Biofigran® no deben prepararse más de 24 horas antes de su administración y se deben almacenar bajo refrigeración a temperatura entre 2 y 8 °C. Biofigran® no debe administrarse después de la fecha de vencimiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Adicionalmente, la Sala ratifica que el interesado debe allegar plan de gestión del riesgo junto con el Registro Sanitario.

3.2.3.4 OCTAGAM® 10%

Expediente : 20024145
 Radicado : 2016182373 / 2017101070 / 2017138887
 Fecha : 26/09/2017
 Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.

Composición: Proteína de los cuales un porcentaje igual o mayor al 95% es inmunoglobulina humana G

Forma farmacéutica: Solución para Infusión

Indicaciones:

Síndrome de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencias combinadas severas
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Mieloma o leucemia linfática crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Niños con sida congénito que han tenido repetitivas infecciones bacterianas

Efectos inmunomodulatorio:

- Púrpura trombocitopénica idiopática en adultos o niños con alto riesgo de sangría o antes de una cirugía para corregir el recuento de las plaquetas. Síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Kawasaki, trasplante de médula ósea alogénica.
- Polirradiculopatía desmielinizante crónica inflamatoria (PDCI)
- Esclerosis múltiple de recaída-remisión posparto (RRMS)

Contraindicaciones: Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana). Pacientes con deficiencia de IgA (< 0.05g/l). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017006425 emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.1 con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01.2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.1., en el sentido de incluir la indicación, únicamente así:

“Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM”

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
 Radicado : 2017147977/20181076427
 Fecha : 19/04/2018
 Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial por 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Melanoma

Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de pulmón de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés), cuyos tumores expresan pd-l1, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia aprobada para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab.

Contraindicaciones: Pembrolizumab está Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Pembrolizumab. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fue reversible y fueron manejadas con interrupciones de Pembrolizumab, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Pembrolizumab y administrar corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Pembrolizumab si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos siguiendo la disminución de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Pembrolizumab permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Pembrolizumab en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Pembrolizumab en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Pembrolizumab en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Pembrolizumab en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] prednisona o su equivalente, seguido de una reducción de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Pembrolizumab.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción de la dosis), suspender Pembrolizumab en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Pembrolizumab en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Pembrolizumab en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Pembrolizumab en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Pembrolizumab en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides en pacientes que reciben Pembrolizumab y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Pembrolizumab en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Pembrolizumab en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% (a menos que se indique lo contrario) de los pacientes tratados con Pembrolizumab en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome guillain-barré, pancreatitis y reacciones cutáneas severas (1.4%).

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones severas a la infusión en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Pembrolizumab en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Pembrolizumab. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Pembrolizumab con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018003294 del 02 de Marzo de 2018 emitido con base en el concepto del Acta No. 05 de 2017 Numeral 3.2.4.6., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 092017
- Información para prescribir versión 092017

Nueva Dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas como Monoterapia

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Pembrolizumab, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Pembrolizumab es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Al administrar Pembrolizumab como parte de una combinación con pemetrexed y carboplatino, Pembrolizumab debe administrarse primero. Ver también la información para prescribir de pemetrexed y carboplatino.

Los pacientes deben ser tratados con Pembrolizumab hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis			
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*			endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente	Hepatitis inmuno-mediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
				AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*		Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente	Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*		Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente	Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*		Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
		Para pacientes con		Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
			Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Pembrolizumab, entonces Pembrolizumab debe discontinuarse permanentemente.

Preparación y administración:

Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Equilibrar el vial de Pembrolizumab a temperatura ambiente.

Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Pembrolizumab es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.

Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Pembrolizumab y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.

No congelar la solución para infusión.

El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Pembrolizumab se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Pembrolizumab también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Pembrolizumab hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.

Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.

No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.

Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Pembrolizumab en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Pembrolizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Pembrolizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

Nuevas Indicaciones:

Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción

de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Pembrolizumab, en combinación con quimioterapia con platino-pemetrexed, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, no resecable o metastásico.

Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Pembrolizumab.

Carcinoma Urotelial

Pembrolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Pembrolizumab. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Pembrolizumab, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Pembrolizumab y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Pembrolizumab si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Pembrolizumab permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir

otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Pembrolizumab en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Pembrolizumab en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Pembrolizumab en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Pembrolizumab en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Pembrolizumab.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Pembrolizumab en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Pembrolizumab en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Pembrolizumab en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Pembrolizumab en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

recibieron Pembrolizumab. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Pembrolizumab.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Pembrolizumab en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Pembrolizumab en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Pembrolizumab debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Pembrolizumab en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Pembrolizumab en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Pembrolizumab en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Pembrolizumab en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Pembrolizumab en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Pembrolizumab y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitíligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Pembrolizumab a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Pembrolizumab y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Pembrolizumab en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Pembrolizumab en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Pembrolizumab y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Pembrolizumab en terapia combinada en KEYNOTE-021.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presento respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2017 Numeral 3.2.4.6., 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, únicamente así:

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de dosificación.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Nueva Indicación (Adicional a las aprobadas):

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Pembrolizumab, en combinación con quimioterapia con platino-pemetrexed, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, avanzado o metastásico y sin mutaciones EGFR o ALK.

- Nueva Dosificación:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas como Monoterapia

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Pembrolizumab, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Pembrolizumab es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Al administrar Pembrolizumab como parte de una combinación con pemetrexed y carboplatino, Pembrolizumab debe administrarse primero. Ver también la información para prescribir de pemetrexed y carboplatino.

Los pacientes deben ser tratados con Pembrolizumab hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

			endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.	
		Hepatitis inmuno-mediada	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
			AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
			Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
		Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
			Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
		Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*
			Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
			Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
		Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis		
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*		
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente		
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grado 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*		
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente		
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*		
	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Descontinuar permanentemente		
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grado 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grado 0-1*		
		Para pacientes con		

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Pembrolizumab, entonces Pembrolizumab debe discontinuarse permanentemente.

Preparación y administración:

Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

Equilibrar el vial de Pembrolizumab a temperatura ambiente.

Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Pembrolizumab es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.

Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Pembrolizumab y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.

No congelar la solución para infusión.

El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la

solución de Pembrolizumab se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Pembrolizumab también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Pembrolizumab hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.

Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 µm, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.

No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.

Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Pembrolizumab en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Pembrolizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Pembrolizumab no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa.

- Nuevas Advertencias y Precauciones:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente en pacientes que recibieron Pembrolizumab. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Pembrolizumab, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Pembrolizumab y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Pembrolizumab si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Pembrolizumab permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Pembrolizumab en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Pembrolizumab en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Pembrolizumab en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Pembrolizumab en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Pembrolizumab.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Pembrolizumab en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Pembrolizumab en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Pembrolizumab en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Pembrolizumab en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Pembrolizumab. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Pembrolizumab en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Pembrolizumab y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Pembrolizumab en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Pembrolizumab en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Pembrolizumab se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Pembrolizumab y administrar corticosteroides

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Pembrolizumab. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Pembrolizumab y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Pembrolizumab.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Pembrolizumab A en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con Pembrolizumab o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Pembrolizumab. El tratamiento con Pembrolizumab puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Pembrolizumab versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés) ha sido reportado luego del tratamiento con Pembrolizumab en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Pembrolizumab. Considere el beneficio del tratamiento con Pembrolizumab vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Pembrolizumab en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Pembrolizumab. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Pembrolizumab con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Terapia Combinada

La incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente y de las reacciones relacionadas a la infusión con Pembrolizumab en combinación con pemetrexed y carboplatino, fueron consistentes con las observadas con Pembrolizumab como monoterapia.

- Nuevas Reacciones Adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Pembrolizumab fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Pembrolizumab fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Pembrolizumab. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Pembrolizumab.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Pembrolizumab en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Pembrolizumab en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Pembrolizumab debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Pembrolizumab en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Pembrolizumab en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Pembrolizumab en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Pembrolizumab en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Pembrolizumab en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con Pembrolizumab y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Pembrolizumab a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con Pembrolizumab y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Pembrolizumab en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Pembrolizumab en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con Pembrolizumab y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Pembrolizumab en terapia combinada en KEYNOTE-021.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir dado que debe ajustar a lo conceptuado.

3.2.4.2. FLUARIX TETRA

Expediente : 20081484
 Radicado : 20181025589
 Fecha : 12/02/2018
 Interesado : GlaxoSmithKline S.A.

Composición: Cada jeringa prellenada (1 dosis) por 0,5 ml contiene virus fraccionado inactivado monovalente: a h1/n1 equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus

fraccionado inactivado monovalente: a /h3n2 equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente: a /h3n2 equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente b/equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg, virus fraccionado inactivado monovalente: b/ equivalente a haemaglutinina 15,0 mcg

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: Fluarix tetra es indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos a y b del virus de la gripe incluido en la vacuna.

Contraindicaciones: Fluarix tetra no debe administrarse a sujetos que hayan presentado hipersensibilidad luego de una administración previa de fluarix tetra o de vacunas antigripales, o que tienen hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Grupo Etario
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Reacciones Adversas
- Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS 02/IPI 09 (SH) (Noviembre 2017)

Nueva Dosificación:

Fluarix Tetra debe administrarse en forma de inyección única de 0,5 ml.

Los niños de entre 6 meses y menos de 9 años que no han sido vacunados previamente contra la gripe deben recibir una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Niños menores de 6 meses

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluarix Tetra en niños menores de 6 meses de edad.

Las vacunas se deben administrar por vía intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides o en la región anterolateral del muslo (según la masa muscular)

Nuevo Grupo Etario:

Fluarix Tetra es una vacuna tetravalente indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos A y B del virus de la gripe incluido en la vacuna

Nuevas Indicaciones:

Fluarix Tetra es una vacuna tetravalente indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos A y B del virus de la gripe incluido en la vacuna

Nuevas Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas informadas con respecto a Fluarix Tetra en los diferentes grupos de edad se indican de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$).

Datos del ensayo clínico

Adultos

Un estudio clínico con Fluarix Tetra en adultos ha evaluado la incidencia de reacciones adversas en sujetos de ≥ 18 años que recibieron una dosis de Fluarix Tetra (N = 3.036) o Fluarix (N = 1.010).

Se han informado las siguientes reacciones adversas por dosis:

Reacciones adversas	Frecuencia
Dolor de cabeza	Frecuente
Mareos ¹	Poco frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	Frecuente
Sudoración ²	Frecuente
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia	Frecuente
Dolor en el lugar de la inyección, fatiga	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, induración en el lugar de la inyección ²	Frecuente
Hematoma en el lugar de la inyección ¹ , prurito en el lugar de la inyección ¹	Poco frecuente

¹ Informada como reacción adversa no solicitada

² Informada en ensayos previos de Fluarix

Niños de 6 meses a < 18 años

Dos estudios clínicos evaluaron la reactogenicidad y seguridad de Fluarix Tetra en niños que recibieron al menos una dosis de Fluarix Tetra o una vacuna de control.

Un estudio inscribió a niños de 3 a <18 años de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 915) o Fluarix (N = 912). El segundo estudio inscribió niños de 6 a <36 meses de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 6.006) o una vacuna de control que no era contra la influenza (N = 6.012)

Se informaron las siguientes reacciones adversas por dosis:

Reacciones adversas	Frecuencia		
	6 a <36 meses	3 a <6 años	6 a <18 años
Pérdida del apetito	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Irritabilidad/confusión	Muy frecuente	Muy frecuente	N/C
Somnolencia	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Dolor de cabeza	N/C	N/C	Frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náusea, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	N/C	N/C	Frecuente
Erupción ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Mialgia	N/C	N/C	Muy frecuente
Artralgia	N/C	N/C	Frecuente
Fiebre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Fatiga	N/C	N/C	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	N/C	N/C	Frecuente
Prurito en el lugar de la inyección ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Induración en el lugar de la inyección ²	N/C	Frecuente	Frecuente

N/C=No solicitado en este grupo de edad

N/I=No informada

¹Informada como reacción adversa no solicitada

²Informada en ensayos previos de Fluarix

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Grupo Etario**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Inserto e Información Para Prescribir Versión GDS 02/IPI 09 (SH) (Noviembre 2017)**

Nueva Dosificación:

Fluarix Tetra debe administrarse en forma de inyección única de 0,5 ml.

Los niños de entre 6 meses y menos de 9 años que no han sido vacunados previamente contra la gripe deben recibir una segunda dosis de 0,5 ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.

Niños menores de 6 meses

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fluarix Tetra en niños menores de 6 meses de edad.

Las vacunas se deben administrar por vía intramuscular, preferentemente en el músculo deltoides o en la región anterolateral del muslo (según la masa muscular)

Nuevo Grupo Etario:

Fluarix Tetra es una vacuna tetravalente indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos A y B del virus de la gripe incluido en la vacuna

Nuevas Indicaciones:

Fluarix Tetra es una vacuna tetravalente indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 6 meses de edad para la prevención de la enfermedad gripal causada por los tipos A y B del virus de la gripe incluido en la vacuna

Nuevas Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas informadas con respecto a Fluarix Tetra en los diferentes grupos de edad se indican de acuerdo con las siguientes categorías de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); Muy raras ($< 1/10.000$).

Datos del ensayo clínico

Adultos

Un estudio clínico con Fluarix Tetra en adultos ha evaluado la incidencia de reacciones adversas en sujetos de ≥ 18 años que recibieron una dosis de Fluarix Tetra (N = 3.036) o Fluarix (N = 1.010).

Se han informado las siguientes reacciones adversas por dosis:

Reacciones adversas	Frecuencia
---------------------	------------

Dolor de cabeza	Frecuente
Mareos ¹	Poco frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náuseas, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	Frecuente
Sudoración ²	Frecuente
Mialgia	Muy frecuente
Artralgia	Frecuente
Dolor en el lugar de la inyección, fatiga	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, induración en el lugar de la inyección ²	Frecuente
Hematoma en el lugar de la inyección ¹ , prurito en el lugar de la inyección ¹	Poco frecuente

¹Informada como reacción adversa no solicitada

² Informada en ensayos previos de Fluarix

Niños de 6 meses a <18 años

Dos estudios clínicos evaluaron la reactogenia y seguridad de Fluarix Tetra en niños que recibieron al menos una dosis de Fluarix Tetra o una vacuna de control. Un estudio inscribió a niños de 3 a <18 años de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 915) o Fluarix (N = 912). El segundo estudio inscribió niños de 6 a <36 meses de edad que recibieron Fluarix Tetra (N = 6.006) o una vacuna de control que no era contra la influenza (N = 6.012)

Se informaron las siguientes reacciones adversas por dosis:

Reacciones adversas	Frecuencia		
	6 a <36 meses	3 a <6 años	6 a <18 años
Pérdida del apetito	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Irritabilidad/confusión	Muy frecuente	Muy frecuente	N/C
Somnolencia	Muy frecuente	Frecuente	N/C
Dolor de cabeza	N/C	N/C	Frecuente
Síntomas gastrointestinales (incluidos náusea, vómitos, diarrea y/o dolor abdominal)	N/C	N/C	Frecuente
Erupción ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente
Mialgia	N/C	N/C	Muy frecuente
Artralgia	N/C	N/C	Frecuente
Fiebre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Fatiga	N/C	N/C	Muy frecuente
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Enrojecimiento en el lugar de la inyección	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Hinchazón en el lugar de la inyección	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Escalofríos	N/C	N/C	Frecuente
Prurito en el lugar de la inyección ¹	N/I	Poco frecuente	Poco frecuente

Induración en el lugar de la inyección ²	N/C	Frecuente	Frecuente
---	-----	-----------	-----------

N/C=No solicitado en este grupo de edad

N/I=No informada

¹Informada como reacción adversa no solicitada

²Informada en ensayos previos de Fluarix

Adicionalmente, la Sala considera se debe enviar al grupo de Farmacovigilancia un plan de gestión de riesgos que contemple las medidas referidas en la información allegada y registre el porcentaje de eventos adversos esperados, teniendo en cuenta el nuevo grupo poblacional a incluir.

3.2.4.3. BASAGLAR®

Expediente : 20076488
 Radicado : 20181055719
 Fecha : 22/03/2018
 Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición: Cada mL contiene 100UI de Insulina Glargina

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Insulina Glargina está indicada para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2.

Contraindicaciones: Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la insulina glargina o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Cualquier cambio de insulina debe hacerse con cautela y únicamente bajo supervisión médica. Los cambios en la potencia de la insulina, tipo, fabricante, o método de administración pueden tener como resultado la necesidad de un cambio de la dosis de insulina o un ajuste en el tratamiento concomitante con agentes hipoglucemiantes orales.

La insulina glargina no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En dichos casos se recomienda la administración de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Reacciones Adversas:

Hipoglucemia severa:

Ataques severos de hipoglucemia, especialmente si son recurrentes, pueden conducir a una variedad de eventos que van del daño neurológico temporal hasta el deterioro permanente de la función cerebral o la muerte. La hipoglucemia severa se ha observado en los estudios clínicos con insulina incluyendo a los estudios con insulina glargina.

Iniciación de insulina e intensificación del control de la glucosa:

La intensificación o la rápida mejoría en el control de la glucosa se han asociado con un trastorno de refracción oftalmológica reversible, transitoria, empeoramiento de la retinopatía diabética y neuropatía periférica dolorosa aguda. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de retinopatía diabética y de neuropatía.

Lipodistrofia:

El uso de insulina a largo plazo, incluyendo Insulina Glargina, puede causar lipodistrofia en el lugar de las inyecciones repetidas de insulina. La lipodistrofia incluye lipohipertrofia (engrosamiento del tejido adiposo) y lipodistrofia (adelgazamiento del tejido adiposo) y puede afectar la absorción de la insulina. Hay que rotar los sitios de inyección o de infusión de insulina dentro de la misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia.

Edema periférico:

La insulina incluyendo Insulina Glargina puede causar retención de sodio y edema, particularmente si un control metabólico deficiente previo es mejorado por terapia intensiva con insulina.

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

- Modificación de Dosificación
- Modificación de Indicaciones
- Modificación de Precauciones y Advertencias
- Modificación de Reacciones Adversas
- Modificación de Interacciones
- Inserto e Información Para Prescribir Versión CDS27JUL16 PTC v3.0 (22Sep17)
- Manual de usuario versión CDL10MAY16 PTC v3.0 (22Sep17)

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años

Nueva Dosificación:

Insulina Glargina contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada.

Insulina Glargina debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) de Insulina Glargina se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Insulina Glargina también se puede administrar junto con medicamentos antidiabéticos orales.

La potencia de este medicamento se expresa en unidades. Estas unidades son exclusivas de insulina glargina y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina.

Población pediátrica

Se ha establecido la seguridad y eficacia de insulina glargina en adolescentes y niños a partir de los 2 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en otras secciones.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de insulina glargina en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Cambio de otras insulinas a Insulina Glargina

Cuando se cambia de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a una pauta con Insulina Glargina, se puede requerir un cambio de la dosis de la insulina basal y el tratamiento antidiabético concomitante puede requerir un ajuste (dosis e intervalos de las insulinas regulares o de los análogos de la insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de los medicamentos antidiabéticos orales).

Cambio de insulina NPH dos veces al día a Insulina Glargina

Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal NPH dos veces al día a una única dosis diaria con Insulina Glargina, deben reducir su dosis diaria de insulina basal un 20-30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina.

Cambio de insulina glargina 300 unidades/mL a Insulina Glargina

Insulina Glargina y Toujeo (insulina glargina 300 unidades/mL) no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables. Para reducir el riesgo de hipoglucemia, los pacientes que vayan a cambiar su pauta de insulina basal, de una pauta de insulina con una insulina glargina 300 unidades/mL una vez al día a una pauta con Insulina Glargina una vez al día, deben reducir su dosis en aproximadamente un 20%.

Durante las primeras semanas la disminución se debe compensar, al menos en parte, con un incremento de la insulina en las horas de las comidas, debiendo ajustarse esta pauta posteriormente de forma individual.

Durante el cambio de insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho control metabólico.

Con la mejora del control metabólico y el incremento resultante de la sensibilidad a la insulina puede ser necesario un nuevo ajuste de la dosis pauta. También puede requerirse un ajuste de la dosis, por ejemplo, si cambia el peso o el estilo de vida del paciente, si cambia el horario de administración de la dosis de insulina o si surgen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipoglucemia o hiperglucemia (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Los pacientes con dosis elevadas de insulina a causa de la presencia de anticuerpos antiinsulina humana podrían experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Insulina Glargina

Forma de administración

Insulina Glargina se administra por vía subcutánea.

Insulina Glargina no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de insulina glargina depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave.

No existen diferencias clínicamente relevantes en los niveles séricos de insulina o de glucosa tras la administración de insulina glargina en el abdomen, en el deltoides o en el muslo. Hay que cambiar los puntos de inyección, dentro de un área de aplicación determinada, de una inyección a otra.

Insulina Glargina no debe mezclarse con ninguna otra insulina ni debe diluirse. Su mezcla o dilución puede modificar su perfil de acción/tiempo y la mezcla puede provocar su precipitación.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Insulina Glargina no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, en estos casos se recomienda el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Si el control de la glucemia no es óptimo o si el paciente muestra tendencia a episodios hiperglucémicos o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, los puntos y la técnica oportuna de inyección, y todos los demás factores relevantes.

Cambiar a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación pueden necesitar un cambio de dosis.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia

Hipoglucemia

El momento de la aparición de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Dado que insulina glargina proporciona insulina basal de forma más continuada, se puede esperar que la hipoglucemia nocturna sea menor, aunque la matutina será mayor.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden verse modificados, ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Éstos incluyen a pacientes:

- cuyo control glucémico ha mejorado notablemente,
- en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- de edad avanzada,
- después de cambiar de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano,
- que presentan una neuropatía autónoma,
- con un largo historial de diabetes,
- que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia. El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes, inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

El cumplimiento por parte del paciente de la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre ellos se incluyen:

- el cambio del área de inyección,
- el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej., al eliminar factores de estrés),
- el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado,
- una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea),
- ingesta inadecuada de alimentos,
- omisión de comidas,
- consumo de alcohol,
- ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior),
- el tratamiento en concomitancia con ciertos medicamentos.

Enfermedad intercurrente

La presencia de enfermedad intercurrente exige una intensificación del control metabólico. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo

un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

Errores de medicación

Se han notificado errores de medicación, en los cuales se han administrado de forma accidental otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en lugar de insulina glargina. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre Insulina Glargina y otras insulinas.

Combinación de Insulina Glargina con pioglitazona

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Insulina Glargina. Si se usa esta combinación, se debe observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en ensayos clínicos controlados. Existe un elevado número de datos sobre mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que insulina glargina no produce efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.

Si es necesario, se puede considerar el uso de Insulina Glargina durante el embarazo.

Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial un control cuidadoso de la glucosa.

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en niños/recién nacidos lactantes

puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o manejar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o manejar máquinas en estas circunstancias

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia, que es, por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos, se enumeran a continuación según el término MedDRA preferente, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (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: $< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico					
Reacciones alérgicas				X	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia	X				
Trastornos del sistema nervioso					
Disgeusia					X
Trastornos oculares					
Trastorno visual				X	
Retinopatía				X	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Lipohipertrofia		X			
Lipoatrofia			X		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Mialgia					X
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Reacciones en el punto de inyección		X			
Edema				X	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden producir un desenlace fatal.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo poner en peligro la vida del paciente.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En ensayos clínicos se observaron anticuerpos que presentaban reacción cruzada con

la insulina humana y la insulina glargina, con la misma frecuencia tanto en los grupos de tratamiento con insulina NPH como con insulina glargina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejoría a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina con una mejoría brusca del control de la glucemia, puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en el punto de inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a insulinas, en el punto de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensivo.

Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (≤ 18 años) es similar al perfil de seguridad en adultos.

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas después de los estudios post-comercialización incluyeron relativamente con más frecuencia reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (erupción, urticaria) en niños y adolescentes (≤ 18 años) que en adultos.

No se dispone de datos de seguridad en ensayos clínicos en niños menores de 2 años.

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 según los procedimientos locales vigentes.

Nuevas Interacciones

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina glargina.

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se encuentran los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos, los análogos de somatostatina y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos, los progestágenos, los derivados de fenotiacina, la somatropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p. ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina), las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

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

- **Modificación de Dosificación**
- **Modificación de Indicaciones**
- **Modificación de Precauciones y Advertencias**
- **Modificación de Reacciones Adversas**
- **Modificación de Interacciones**
- **Inserto e Información para prescribir**

Nuevas indicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA
Carrera 10 N.º 64/28
PBX: 2948700

Bogotá - Colombia
www.invima.gov.co

Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015



Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 2 años.

Nueva Dosificación:

Insulina Glargina contiene insulina glargina, un análogo de la insulina, y presenta una duración de acción prolongada.

Insulina Glargina debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora.

La pauta posológica (dosis y horario) de Insulina Glargina se debe ajustar de manera individual. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Insulina Glargina también se puede administrar junto con medicamentos antidiabéticos orales.

La potencia de este medicamento se expresa en unidades. Estas unidades son exclusivas de insulina glargina y no son las mismas que las UI o las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada, el deterioro progresivo de la función renal puede producir una disminución constante de las necesidades de insulina.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, las necesidades de insulina pueden reducirse a causa de la disminución de su metabolismo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, las necesidades de insulina pueden disminuir a causa de la reducción de la capacidad de gluconeogénesis y la disminución del metabolismo de la insulina.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de insulina glargina en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

Cambio de otras insulinas a Insulina Glargina

Cuando se cambia de una pauta de tratamiento con una insulina de acción intermedia o prolongada a una pauta con Insulina Glargina, se puede requerir un cambio de la dosis de la insulina basal y el tratamiento antidiabético concomitante puede requerir un ajuste (dosis e intervalos de las insulinas regulares o de los análogos de la insulina de acción rápida adicionales, o la dosis de los medicamentos antidiabéticos orales).

Cambio de insulina NPH dos veces al día a Insulina Glargina

Los pacientes que vayan a modificar su pauta de insulina basal NPH dos veces al día a una única dosis diaria con Insulina Glargina, deben reducir su dosis diaria de insulina basal un 20-30% durante las primeras semanas de tratamiento, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia nocturna y matutina.

Cambio de insulina glargina 300 unidades/mL a Insulina Glargina

Insulina Glargina y Toujeo (insulina glargina 300 unidades/mL) no son bioequivalentes y no son directamente intercambiables. Para reducir el riesgo de hipoglucemia, los pacientes que vayan a cambiar su pauta de insulina basal, de una pauta de insulina con una insulina glargina 300 unidades/mL una vez al día a una pauta con Insulina Glargina una vez al día, deben reducir su dosis en aproximadamente un 20%.

Durante las primeras semanas la disminución se debe compensar, al menos en parte, con un incremento de la insulina en las horas de las comidas, debiendo ajustarse esta pauta posteriormente de forma individual.

Durante el cambio de insulina y en las semanas siguientes se recomienda establecer un estrecho control metabólico.

Con la mejora del control metabólico y el incremento resultante de la sensibilidad a la insulina puede ser necesario un nuevo ajuste de la dosis pauta. También puede requerirse un ajuste de la dosis, por ejemplo, si cambia el peso o el estilo de vida del paciente, si cambia el horario de administración de la dosis de insulina o si surgen otras circunstancias que puedan inducir una mayor sensibilidad a la hipoglucemia o hiperglucemia (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Los pacientes con dosis elevadas de insulina a causa de la presencia de anticuerpos antiinsulina humana podrían experimentar una respuesta mejorada a la insulina con Insulina Glargina

Forma de administración

Insulina Glargina se administra por vía subcutánea.

Insulina Glargina no se debe administrar por vía intravenosa. La prolongada duración de la acción de insulina glargina depende de su inyección en el tejido subcutáneo. La administración intravenosa de la dosis subcutánea habitual puede provocar una hipoglucemia grave.

No existen diferencias clínicamente relevantes en los niveles séricos de insulina o de glucosa tras la administración de insulina glargina en el abdomen, en el deltoides o en el muslo. Hay que cambiar los puntos de inyección, dentro de un área de aplicación determinada, de una inyección a otra.

Insulina Glargina no debe mezclarse con ninguna otra insulina ni debe diluirse. Su mezcla o dilución puede modificar su perfil de acción/tiempo y la mezcla puede provocar su precipitación.

Nuevas Advertencias y Precauciones:

Insulina Glargina no es la insulina de elección para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. En cambio, en estos casos se recomienda el uso de insulina regular administrada por vía intravenosa.

Si el control de la glucemia no es óptimo o si el paciente muestra tendencia a episodios hiperglucémicos o hipoglucémicos, antes de considerar el ajuste de la dosis de insulina es esencial revisar el grado de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, los puntos y la técnica oportuna de inyección, y todos los demás factores relevantes.

Cambiar a un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo estricta supervisión médica. Cambios de concentración, marca (fabricante), tipo (regular, NPH, lenta, de acción prolongada, etc.), origen (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación pueden necesitar un cambio de dosis.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Hipoglucemia

El momento de la aparición de la hipoglucemia depende del perfil de acción de las insulinas empleadas y puede, por tanto, cambiar cuando se modifica el régimen de tratamiento. Dado que insulina glargina proporciona insulina basal de forma más continuada, se puede esperar que la hipoglucemia nocturna sea menor, aunque la matutina será mayor.

Hay que tener especial cuidado, y es recomendable intensificar el control de la glucemia, en pacientes en los cuales los episodios hipoglucémicos puedan tener especial relevancia clínica, como los pacientes con estenosis significativa de las arterias coronarias o de los vasos que irrigan el cerebro (riesgo de complicaciones cardíacas o cerebrales de la hipoglucemia), así como en

pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se han tratado con fotocoagulación (riesgo de amaurosis subsiguiente a la hipoglucemia).

Los pacientes deben conocer las circunstancias en que los síntomas de alarma de hipoglucemia se ven reducidos. Los síntomas de alarma de hipoglucemia pueden verse modificados, ser menos pronunciados o estar ausentes en ciertos grupos de riesgo. Éstos incluyen a pacientes:

- cuyo control glucémico ha mejorado notablemente,
- en los que la hipoglucemia se desarrolla gradualmente,
- de edad avanzada,
- después de cambiar de una insulina de origen animal a una insulina de origen humano,
- que presentan una neuropatía autónoma,
- con un largo historial de diabetes,
- que padecen una enfermedad psiquiátrica,
- que reciben tratamiento simultáneo con determinados medicamentos

Estas situaciones pueden ocasionar una hipoglucemia grave (y posiblemente la pérdida del conocimiento) antes de que el paciente sea consciente de su hipoglucemia.

El efecto prolongado de la insulina glargina subcutánea puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Si se observan valores normales o disminuidos de hemoglobina glucosilada, hay que considerar la posibilidad de que existan episodios recurrentes, inadvertidos (especialmente nocturnos) de hipoglucemia.

El cumplimiento por parte del paciente de la dosis prescrita, el régimen dietético, la correcta administración de insulina y el reconocimiento de los síntomas de hipoglucemia, son esenciales para reducir el riesgo de hipoglucemia. Los factores que incrementan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren una especial vigilancia y pueden requerir ajuste de la dosis. Entre ellos se incluyen:

- el cambio del área de inyección,
- el incremento de la sensibilidad a la insulina (p.ej., al eliminar factores de estrés),
- el ejercicio físico desacostumbrado, aumentado o prolongado,
- una enfermedad intercurrente (p.ej. vómitos, diarrea),
- ingesta inadecuada de alimentos,
- omisión de comidas,
- consumo de alcohol,
- ciertos trastornos de descompensación del sistema endocrino (p.ej. hipotiroidismo e insuficiencia adrenocortical o de la pituitaria anterior),

- el tratamiento en concomitancia con ciertos medicamentos.

Enfermedad intercurrente

La presencia de enfermedad intercurrente exige una intensificación del control metabólico. En muchos casos está indicada la realización de análisis de orina para detectar la presencia de cuerpos cetónicos, y a menudo hay que ajustar la dosis de insulina, siendo frecuente que aumente la necesidad de la misma. Los pacientes con diabetes del tipo 1 deben continuar consumiendo al menos una pequeña cantidad de carbohidratos de forma periódica, aun cuando sean incapaces de comer o coman sólo un poco, o padezcan vómitos, etc., y nunca deben interrumpir completamente la administración de insulina.

Errores de medicación

Se han notificado errores de medicación, en los cuales se han administrado de forma accidental otras insulinas, en particular insulinas de acción corta, en lugar de insulina glargina. Se debe comprobar siempre la etiqueta de insulina antes de cada inyección para evitar errores de medicación entre Insulina Glargina y otras insulinas.

Combinación de Insulina Glargina con pioglitazona

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca cuando se utilizó pioglitazona en combinación con insulina, sobre todo en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera el tratamiento con la combinación de pioglitazona y Insulina Glargina. Si se usa esta combinación, se debe observar a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de la insuficiencia cardiaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier deterioro de los síntomas cardiacos.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la insulina glargina durante el embarazo en ensayos clínicos controlados. Existe un elevado número de datos sobre mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que insulina glargina no produce efectos adversos específicos sobre el embarazo, ni malformaciones específicas ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción.

Si es necesario, se puede considerar el uso de Insulina Glargina durante el embarazo.

Es esencial que las pacientes con diabetes preexistente o gravídica mantengan un buen control metabólico durante el embarazo para prevenir los resultados adversos asociados a hiperglucemia. Las necesidades de insulina pueden disminuir durante el primer trimestre y generalmente aumentan durante el segundo y tercer trimestre. Inmediatamente después del parto, las necesidades de insulina disminuyen de forma rápida (aumento del riesgo de hipoglucemia), siendo esencial un control cuidadoso de la glucosa.

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina glargina ingerida en niños/recién nacidos lactantes puesto que la insulina glargina como péptido es digerida en aminoácidos en el tracto gastrointestinal humano.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden necesitar ajustes en la dosis de insulina y en la dieta.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción del paciente puede verse afectada como consecuencia de una hipoglucemia o una hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de un trastorno visual. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones en que estas capacidades sean de especial importancia (p.ej. conducir un automóvil o manejar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que adopten precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con ausencia o reducción de la capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Deberá considerarse la conveniencia de conducir o manejar máquinas en estas circunstancias

Nuevas Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia, que es, por lo general, la reacción adversa más frecuente de la terapia con insulina, puede producirse si la dosis de insulina es muy elevada en relación con las necesidades de la misma.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas relacionadas, procedentes de ensayos clínicos, se enumeran a continuación según el término MedDRA preferente, de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y en orden decreciente de incidencia (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: $< 1/10.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema MedDRA de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos del sistema inmunológico					
Reacciones alérgicas				X	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipoglucemia	X				
Trastornos del sistema nervioso					
Disgeusia					X
Trastornos oculares					
Trastorno visual				X	
Retinopatía				X	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Lipohipertrofia		X			
Lipoatrofia			X		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Mialgia					X
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración					
Reacciones en el punto de inyección		X			
Edema				X	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Las crisis hipoglucémicas graves, especialmente si muestran un patrón recurrente, pueden producir lesiones neurológicas. Los episodios hipoglucémicos prolongados o graves pueden producir un desenlace fatal.

En muchos pacientes, los signos y síntomas de neuroglucopenia están precedidos por signos de contrarregulación adrenérgica. En general, cuanto mayor y más rápido es el descenso de la glucemia, más marcado es el fenómeno de contrarregulación y sus síntomas.

Trastornos del sistema inmunológico

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina son raras. Estas reacciones a la insulina (incluyendo la insulina glargina) o a los excipientes, pueden acompañarse, por ejemplo, de reacciones cutáneas generalizadas, angioedema, broncoespasmo, hipotensión y shock, pudiendo poner en peligro la vida del paciente.

La administración de insulina puede dar lugar a la formación de anticuerpos antiinsulina. En ensayos clínicos se observaron anticuerpos que presentaban reacción cruzada con la insulina humana y la insulina glargina, con la misma frecuencia tanto en los grupos de tratamiento con insulina NPH como con insulina glargina. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos antiinsulina puede precisar un ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia.

Trastornos oculares

Un cambio importante en el control de la glucemia puede provocar un trastorno visual temporal, debido a la alteración temporal de la turgencia y del índice de refracción del cristalino.

La mejoría a largo plazo del control de la glucemia reduce el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. Sin embargo, la intensificación de la terapia con insulina con una mejoría brusca del control de la glucemia, puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. En pacientes con retinopatía proliferativa, especialmente si no se ha tratado con fotocoagulación, los episodios hipoglucémicos graves pueden ocasionar una amaurosis transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Al igual que con cualquier terapia insulínica, se puede producir una lipodistrofia en el punto de inyección que retrase la absorción local de la insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro de una misma área de inyección puede ser útil para reducir o evitar estas reacciones.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en el punto de inyección que incluyen enrojecimiento, dolor, prurito, urticaria, hinchazón o inflamación. La mayor parte de las reacciones leves a insulinas, en el punto de inyección, se resuelven habitualmente en unos días o en pocas semanas.

Raras veces, la insulina puede ocasionar retención de sodio y edema, especialmente si se mejora un control metabólico previo deficiente, con un tratamiento insulínico intensivo.

Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en niños y adolescentes (≤ 18 años) es similar al perfil de seguridad en adultos.

Las notificaciones de reacciones adversas recibidas después de los estudios post-comercialización incluyeron relativamente con más frecuencia reacciones en el lugar de inyección (dolor en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección) y reacciones en la piel (erupción, urticaria) en niños y adolescentes (≤ 18 años) que en adultos.

No se dispone de datos de seguridad en ensayos clínicos en niños menores de 2 años.

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 según los procedimientos locales vigentes.

Nuevas Interacciones

Diversas sustancias afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir el ajuste de la dosis de insulina qlargina.

Entre las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia se encuentran los medicamentos antidiabéticos orales, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), la disopiramida, los fibratos, la fluoxetina, los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), la pentoxifilina, el propoxifeno, los salicilatos, los análogos de somatostatina y los antibióticos del tipo de las sulfamidas.

Entre las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante se incluyen los corticosteroides, el danazol, el diazóxido, los diuréticos, el glucagón, la isoniazida, los estrógenos, los progestágenos, los derivados de fenotiacina, la somatropina, los medicamentos simpaticomiméticos (p. ej. epinefrina [adrenalina], salbutamol, terbutalina), las hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej. clozapina y olanzapina) e inhibidores de la proteasa.

Los betabloqueantes, la clonidina, las sales de litio o el alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. La pentamidina puede provocar hipoglucemia, que algunas veces puede ir seguida de una hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos como los betabloqueantes, la clonidina, la guanetidina y la reserpina, los signos de contrarregulación adrenérgica pueden atenuarse o desaparecer.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir radicados bajo el número de la referencia.

3.2.4.4 ADCETRIS

Expediente : 20058697
Radicado : 20181076892
Fecha : 20/04/2018
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.
- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.
- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (TACM).

Contraindicaciones:

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones.
- Inserto versión CCDS v. 7.0
- Información para prescribir versión CCDS v. 7.0

Nueva dosificación:

Linfoma de Hodgkin clásico en etapas III o IV previamente no tratado

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos.

Se recomienda la profilaxis primaria con soporte del factor de crecimiento (G-CSF) para todos los pacientes que comiencen con la primera dosis.

Consulte la información del producto de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL.

Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con Adcetris debe comenzar después de la recuperación del TACM según el criterio médico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos.

Linfoma de Hodgkin Recidivante o Refractaria

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

LACG Recidivante o Refractario

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

CTCL

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg administrada como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con CTCL deben recibir hasta 16 ciclos.

General

No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.

Si el peso del paciente es superior a 100 kg, el cálculo de la dosis debe basarse en un peso de 100 kg.

Los pacientes con r / r HL o sALCL que logren estabilizar su enfermedad o mejoren deben recibir un mínimo de 8 ciclos. Hay experiencia clínica con el tratamiento de estos pacientes durante 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

Nuevas indicaciones:

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM).

Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL) que requieren terapia sistémica.

Adcetris® está indicado en el tratamiento, en combinación con quimioterapia, de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico en etapas III o IV previamente no tratado.

Nuevas reacciones adversas:

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de Adcetris® como monoterapia en 482 pacientes en los estudios de LH, sALCL y CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007), las reacciones adversas más frecuentes (≥ 20 %) fueron: neuropatía sensitiva periférica, náuseas, fatiga, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior y neutropenia.

En el conjunto de datos acumulados del Adcetris como monoterapia, se produjeron reacciones adversas graves al fármaco en el 12% de los pacientes. La frecuencia de las únicas reacciones adversas graves al fármaco fue $\leq 1\%$.

Los datos de seguridad en los pacientes tratados con ADCETRIS (SGN35-006) fueron contrarios a los observados en los estudios combinados de fase 2 pivotal, con la excepción de la neuropatía motora periférica, con una mayor incidencia (28% vs 9 % En los estudios de fase 2 pivotales) y fue principalmente Grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de Grado 3 y dolor de espalda en comparación con los pacientes observados en los estudios combinados de fase 2

pivotal.

Terapia de combinación

Para la información de seguridad de los agentes de quimioterapia administrados en combinación con Adcetris (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) para el tratamiento de primera línea de pacientes con HL, consulte la información del producto.

En el estudio de Adcetris como terapia de combinación en 662 pacientes con HL avanzado de primera línea (C25003), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron: neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, neuropatía sensorial periférica, diarrea, pirexia, alopecia, neuropatía periférica, disminución del peso, dolor abdominal, anemia y estomatitis.

En pacientes que recibieron terapia combinada de marca comercial, se produjeron reacciones adversas graves en el 36% de los pacientes. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (17%), pirexia (6%) y neutropenia (3%).

Además, hubo eventos adversos más graves informados en la población de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) en ambos grupos.

Las reacciones adversas para Adcetris® se enumeran por el Sistema de Clasificación de Órganos y Término Preferido del MedDRA (Ver Tabla 2). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en categorías de frecuencia de: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$).

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados con Adcetris® y se describen en detalle en la sección:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva (incluyendo resultados fatales)
- Toxicidad pulmonar (incluyendo resultados fatales)
- Infecciones graves e infecciones oportunistas (incluyendo resultados fatales) ¹⁰⁹
- Reacciones relacionadas con la perfusión incluyendo anafilaxia ^{110,111}
- Neuropatía periférica
- Toxicidades hematológicas incluyendo neutropenia febril
- Síndrome de lisis tumoral
- Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo resultados fatales)
- Complicaciones gastrointestinales (incluyendo resultados fatales)
- Hepatotoxicidad (incluyendo los resultados fatales)

También se ha reportado pancreatitis aguda (incluyendo resultados fatales) en pacientes que reciben Adcetris®. Considere el diagnóstico de pancreatitis aguda para pacientes que presenten dolor abdominal nuevo o que empeora.

Descontinuaciones

Monoterapia

Los eventos adversos condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes. Los eventos adversos que condujeron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensitiva periférica y neuropatía motora periférica. Quince por ciento de los pacientes interrumpieron debido a neuropatía periférica. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a la neutropenia.

Terapia de combinación

Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 13% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica y neuropatía motora periférica.¹¹⁷ Siete por ciento de los pacientes suspendieron debido a neuropatía periférica. Tres pacientes ($<1\%$) interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia.

Modificaciones de dosis

Monoterapia

La neutropenia provocó retrasos en la dosis en 14% de los pacientes. Ningún paciente requirió una reducción de la dosis por neutropenia.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 17% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 15% de los pacientes.¹²¹

Terapia de Combinación

La neutropenia y la neutropenia febril provocaron retrasos en la dosis en 24% y 8% de los pacientes, respectivamente. El dos por ciento y el 1% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis por neutropenia y neutropenia febril, respectivamente.

La neuropatía periférica provocó retrasos en la dosis en el 1% de los pacientes. La neuropatía periférica condujo a una reducción de la dosis en el 21% de los pacientes.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos, los pacientes fueron sometidos a pruebas periódicas de detección de anticuerpos contra Adcetris® utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Hubo una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión observada en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos a Adcetris® en

relación con los pacientes que probaron transitoriamente positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra Adcetris® no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa de los niveles de Adcetris® en suero y no resultó en una disminución en la eficacia de Adcetris®

Nuevas interacciones:

Inhibidores, inductores y sustratos de CYP3A4

La co-administración de Adcetris® con ketoconazol, un inhibidor fuerte de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó un aumento moderado en la exposición al MMAE. Los pacientes que están recibiendo inhibidores fuertes del CYP3A4 e inhibidores de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser monitoreados de cerca para detectar eventos adversos.

La coadministración del Adcetris® con rifampicina, un inductor fuerte de CYP3A4, no alteró la exposición a Adcetris®; Sin embargo, se observó una reducción moderada de la exposición al MMAE. No se espera que la coadministración de Adcetris® con los inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o la eficacia.^{89,90}

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con Adcetris® no alteró el metabolismo del midazolam; Por lo tanto, no se espera que Adcetris® altere la exposición a los fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4.

Doxorrubicina, Vinblastina y Dacarbazina

Las características farmacocinéticas en suero y plasma de ADC y MMAE, respectivamente, después de la administración de Adcetris en combinación con doxorrubicina, vinblastina y dacarbazina fueron similares a las de la monoterapia.⁹²

La administración concomitante de Adcetris no afectó la exposición plasmática de doxorubicina, vinblastina o dacarbazina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar datos de seguridad y eficacia más maduros con mayor tiempo de seguimiento del estudio clínico presentado que incluya adicionalmente datos analizados de calidad de vida.

Adicionalmente, el interesado debe explicar el mayor número de eventos adversos en el grupo del medicamento relacionados con trastornos del sistema nervioso, mortalidad por neutropenia febril y toxicidad pulmonar y allegar un plan de gestión que incluyan dichos riesgos.

3.2.4.5 DYSPOORT

Expediente : 20032324
Radicado : 20181077049
Fecha : 20/04/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 300U de Complejo de hemaglutinina de toxina tipo a de *Clostridium botulinum*

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Dysport está indicado para la espasticidad focal, incluyendo el tratamiento de:

- O deformidad dinámica del pie equino, debida a la espasticidad en pacientes pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o mayores, que no estén en cama.
- O tratamiento sintomático de espasticidad focal de extremidades superiores en adultos

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- O tortícolis espasmódico en los adultos.
- O blefaroespasma en adultos.
- O espasmo hemifacial en adultos.
- O tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas.
- O hiperhidrosis axilar en adultos
- O hiperhidrosis palmar en adultos

Contraindicaciones:

Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de dysport.

Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o sub-clínica de una marcada transmisión

neuromuscular deficiente (por ejemplo, miastenia gravis). Estos pacientes pueden presentar un aumento en la sensibilidad a agentes como dysport, lo cual puede provocar una debilidad muscular excesiva con las dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Raramente se han reportado casos de muerte luego del tratamiento con toxina botulínica tipo a o b; en ocasiones relacionados con disfagia, neumopatía (incluyendo pero no limitado a disnea, fallo respiratorio, paro respiratorio) y/o en pacientes con astenia importante. Pacientes con trastornos que causan defectos en la transmisión neuromuscular, dificultad para deglutir o respirar tienen un mayor riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

Dysport debe administrarse con precaución a pacientes con problemas pre-existentes para deglutir o respirar, puesto que pueden empeorar después de la distribución del efecto de la toxina en los músculos relevantes. Se ha presentado aspiración en raras ocasiones y representa un riesgo durante el tratamiento de pacientes con afección respiratoria crónica.

No se debe exceder la posología y frecuencia recomendada para la administración de dysport.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos sobre la necesidad de tratamiento médico inmediato en caso de dificultades para deglutir, hablar o respirar.

Para el tratamiento de la espasticidad asociada con parálisis cerebral en niños, dysport sólo se debe utilizar en niños de 2 años de edad o mayores.

Dysport no debe utilizarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, dysport sólo debe utilizarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos de sangrado prolongado, infección o inflamación en el sitio de la inyección.

Dysport sólo debe usarse para tratar un único paciente, durante una única sesión. Las precauciones específicas deben ser tenidas en cuenta durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier resto de solución reconstituida.

Se ha observado raramente la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben dysport. Clínicamente, los anticuerpos neutralizantes han sido

detectados mediante deterioro sustancial en la respuesta a la terapia y/o la necesidad de uso constante de dosis mayores.

Cuando se tratan líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. La asimetría facial, ptosis, dermatocalcia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas.
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Febrero 2017
- Información para prescribir versión Febrero 2017

Nueva dosificación:

Posología y método de administración

Las unidades de Toxina Botulínica Tipo A son específicas de la preparación y no son intercambiables con otras preparaciones de la toxina botulínica.

Capacitación: La Toxina Botulínica Tipo A sólo debe ser administrada por médicos debidamente capacitados.

Ipsen puede facilitar la capacitación en la administración de inyecciones de Toxina Botulínica Tipo A.

Para instrucciones sobre la reconstitución del polvo para solución inyectable, manipulación y eliminación de viales.

Espasticidad focal en adultos

Miembro superior:

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la severidad de la espasticidad, la debilidad muscular local, la respuesta del paciente al

tratamiento previo y / Toxina Botulínica Tipo A. En ensayos clínicos, se dividieron dosis de 500 unidades y 1000 unidades entre los músculos seleccionados en una sesión de tratamiento dada como se muestra a continuación.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Músculos Inyectados	Dosis Recomendada Toxina Botulínica Tipo A (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100-200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100-200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100-200 U
Flexor Pollicis Longus	
Adductor Pollicis	100-200 U
	25-50 U
Braquialis	200-400 U
Braquioradialis	100-200 U
Biceps Brachii (BB)	200-400 U
Pronator Teres	100-200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150-300 U
Pectoralis Mayor	150-300 U
Subscapularis	150-300 U
Latissimus Dorsi	150-300 U

Aunque la ubicación real de los sitios de inyección puede ser determinada mediante la palpación, se recomienda el uso de la técnica de la inyección guiada, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido para dirigir los sitios de inyección.

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más de cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de la toxina botulínica tipo A y los músculos a inyectar.

Espasticidad de las extremidades inferiores que afecta la articulación del tobillo:

Posología

En ensayos clínicos, las dosis de 1000U y 1500U se dividieron entre los músculos seleccionados.

La dosis exacta en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse al individuo en función del tamaño y el número de músculos implicados, la

gravedad de la espasticidad, teniendo en cuenta la debilidad muscular local y la respuesta del paciente al tratamiento previo. Sin embargo, la dosis total no debe exceder de 1500U.

No se debe administrar más de 1 ml en cualquier sitio de inyección.

Musculo	Dosis Recomendada de Toxina Botulínica Tipo A (U)	Número de sitios de inyección por musculo
Musculo objetivo primario		
Musculo Soleo	300 - 550U	2 - 4
Gastrocnemius: Cabeza medial		
Cabeza Lateral	100 - 450U	1 - 3
	100 - 450U	1 - 3
Músculos Distales		
Tibial posterior	100 - 250U	1 - 3
Flexor digitorum largo	50 - 200U	1 - 2
Flexor digitorum corto	50 - 200U	1 - 2
Flexor hallucis largo	50 - 200U	1 - 2
Flexor hallucis corto	50 - 100U	1 - 2

El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Toxina Botulínica de Tipo A y los músculos a inyectar.

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de las técnicas guiadas por inyección, por ejemplo, electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomiendan para ayudar a dirigir con precisión los sitios de la inyección.

Repetir el tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A debe administrarse cada 12 a 16 semanas, o más tiempo según sea necesario, basándose en el retorno de los síntomas clínicos, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior.

Miembros superiores e inferiores:

Si se requiere tratamiento en las extremidades superiores e inferiores durante la misma sesión de tratamiento, la dosis de Toxina Botulínica Tipo A que se va a inyectar en cada miembro debe adaptarse a la necesidad del individuo según la posología pertinente y sin exceder una dosis total de 1500U.

Niños: No se ha demostrado la seguridad y eficacia de la Toxina Botulínica Tipo A en el tratamiento de la espasticidad de los miembros superiores en niños.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los adultos mayores y los pacientes adultos más jóvenes. En general, los pacientes adultos mayores deben ser observados para evaluar su tolerabilidad de la Toxina Botulínica Tipo A, debido a la mayor frecuencia de la enfermedad concomitante y la terapia de otros medicamentos.

Método de administración

En el tratamiento de la espasticidad focal que afecta a los miembros superiores e inferior en adultos, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con la inyección de cloruro de sodio B.P. (0.9% p / v) para dar una solución que contenga 100 unidades por ml, 200 unidades por ml o 500 unidades por ml de Toxina Botulínica Tipo A (ver sección 6.6).

La Toxina Botulínica Tipo A se administra por inyección intramuscular en los músculos como se ha descrito anteriormente.

Deformidad de pie de equino dinámico debido a la espasticidad focal en pacientes ambulatorios pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o más.

Posología

La dosis en las sesiones de tratamiento inicial y secuencial debe adaptarse a la persona en función del tamaño, el número y la ubicación de los músculos involucrados, la severidad de la espasticidad, la debilidad muscular local, la respuesta del paciente al tratamiento previo y /o antecedentes de eventos adversos a toxinas botulínicas. Para iniciar el tratamiento, debe considerarse empezar con una dosis más baja.

La dosis total máxima de Toxina Botulínica Tipo A administrada por sesión de tratamiento no debe exceder de 15 unidades / kg para inyecciones unilaterales de miembros inferiores o de 30 unidades / kg para inyecciones bilaterales. Además, la dosis total de Toxina Botulínica Tipo A por sesión de tratamiento no debe exceder de 1000 unidades o 30 unidades / kg, lo que sea menor. La dosis total administrada debe

dividirse entre los músculos espásticos afectados de la (s) extremidad (s) inferior (s). Cuando sea posible, la dosis debe distribuirse en más de 1 sitio de inyección en cualquier músculo.

No debe administrarse más de 0.5 ml de Toxina Botulínica Tipo A en cualquier sitio de inyección. Consulte la tabla siguiente para la dosificación recomendada:

Musculo	Rango de dosis recomendado por musculo por pierna (U/kg Peso corporal)	Número de sitios de inyección por musculo
Gastrocnemius	5 hasta 15 U/kg	Hasta 4
Soleo	4 hasta 6 U/kg	Hasta 2
Tibial posterior	3 hasta 5 U/kg	Hasta 2
Dosis Total	Up hasta 15 U/kg/pierna	

Aunque la localización real de los sitios de inyección puede determinarse por palpación, el uso de la técnica de inyección guiada, por ejemplo. electromiografía, estimulación eléctrica o ultrasonido se recomienda dirigirse a los sitios de inyección.

Repetir el tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A debe administrarse cuando el efecto de una inyección anterior haya disminuido, pero no antes de las 12 semanas posteriores a la inyección anterior. La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos se retiraron entre 16 - 22 semanas; Sin embargo, algunos de los pacientes tuvieron una duración más larga de la respuesta, es decir, 28 semanas. El grado y el patrón de espasticidad muscular en el momento de la reinyección pueden requerir alteraciones en la dosis de Toxina Botulínica de Tipo A y los músculos a inyectar.

Se puede esperar una mejoría clínica dentro de las dos semanas posteriores a la inyección.

Método de administración

Cuando se trata la espasticidad asociada con la parálisis cerebral en niños, la Toxina Botulínica Tipo A es reconstituido con una inyección de cloruro sódico B.P. (0,9% p / v) y se administra por inyección intramuscular como se detalla anteriormente (véase también la sección 6.6).

Tortícolis espasmódica

Posología

Las dosis recomendadas para tortícolis son aplicables a adultos de todas las edades, siempre y cuando los adultos tengan un peso normal sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis más baja puede ser apropiada si el paciente está marcadamente bajo de peso o en los ancianos, donde puede haber masa muscular reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento del torticollis espasmódico es de 500 unidades por paciente administrada como una dosis dividida y administrada en los dos o tres músculos del cuello más activos.

- Para tortícolis rotacional se deben distribuir las 500 unidades mediante la administración de 350 unidades en el músculo esplenio de la cabeza, ipsilateral a la dirección de la barbilla / cabeza de rotación y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocollis, distribuir las 500 unidades mediante la administración de 350 unidades en el músculo esplenio ipsilateral de la cabeza y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con la elevación del trapecio del hombro, los músculos trapecioide ipsilateral o elevador de la escápula también pueden requerir tratamiento, según la hipertrofia visible del músculo o los hallazgos en la electromiografía (EMG). Cuando se requieren inyecciones de tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en esplenio de la cabeza, 100 unidades de esternocleidomastoideo y 100 unidades al tercer músculo.
- Para retrocollis distribuir las 500 unidades mediante la administración de 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio de la cabeza. Las inyecciones bilaterales de esplenio pueden aumentar el riesgo de debilidad muscular del cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida de los conocimientos especializados y EMG para identificar y tratar a los músculos más activos. Se debe utilizar el EMG para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para la reevaluación después de las inyecciones sin éxito en los casos no complejos, y para guiar las inyecciones en los músculos profundos en pacientes con sobrepeso con los músculos del cuello poco palpables.

En la administración posterior, las dosis pueden ajustarse según la respuesta y los efectos secundarios clínicos observados. Se recomiendan dosis dentro del rango de 250-1000 unidades, aunque las dosis más altas pueden ser acompañadas por un aumento de los efectos secundarios, particularmente disfagia. La dosis máxima administrada no debe exceder de 1000 unidades.

El alivio de los síntomas del tortícolis se puede esperar dentro de una semana después de la inyección.

Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según sea necesario para mantener una respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas.

Niños: La seguridad y eficacia de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento del tortícolis espasmódico en niños no ha sido demostrada.

Método de administración

En el tratamiento de la tortícolis espasmódica la toxina botulínica tipo A se reconstituye con una solución de cloruro de sodio B. P. (0.9% w / v) para producir una solución que contiene 500 unidades por ml de toxina botulínica tipo A (ver sección 6.6).

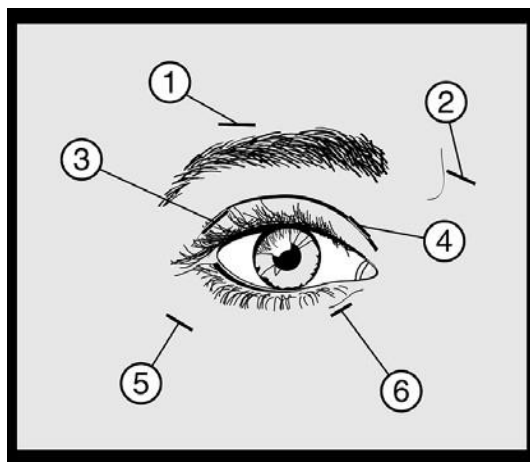
La toxina botulínica tipo A se administra por inyección intramuscular como se describió anteriormente.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial

Posología

En los ensayos clínicos de búsqueda de rango de dosis sobre el uso de la toxina botulínica tipo A para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Las dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo dieron lugar a una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, estaba relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Una inyección de 10 unidades (0.05 ml) medial y 10 unidades (0.05 ml) lateralmente deben ser realizados en la unión entre las partes preseptal (2) y orbital tanto de la parte superior (3 y 4) y músculos orbicularis oculi inferiores (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, inyecciones cerca de los elevadores superiores del párpado deben ser evitados.



Para las inyecciones en el párpado superior la aguja debe estar dirigida lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Un diagrama de ayuda para la colocación de estas inyecciones se proporciona arriba. El alivio de los síntomas se puede esperar que empiece a los dos a cuatro días, con un efecto máximo dentro de dos semanas. Las inyecciones se repetirán aproximadamente cada doce semanas o según sea necesario para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no más frecuentemente que cada doce semanas.

En este tipo de administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario un aumento de la dosis por ojo:

- 60 unidades: 10 unidades (0.05 ml) en sentido medial y 20 unidades (0.1 ml) lateralmente;
- 80 unidades: 20 unidades (0.1 ml) en sentido medial y 20 unidades (0.1 ml) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 ml) en sentido medial y 40 unidades (0.2 ml) lateralmente encima y debajo de cada ojo de la manera anteriormente descrita. Sitios adicionales en el músculo frontal por encima de la ceja (1 y 2) también pueden inyectarse si los espasmos aquí interfieren con la visión.

En casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados como para el blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo los ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad y eficacia de la Toxina Botulínica Tipo A en el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial en niños.

Método de administración

Cuando se trata el blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la Toxina Botulínica Tipo A se reconstituye con una inyección de cloruro de sodio BP (0.9% p / v) para dar una solución que contiene 200 unidades por ml de Toxina Botulínica Tipo A (ver sección 6.6).

La Toxina Botulínica Tipo A se administra por inyección subcutánea medial y lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbitaria de los músculos orbicular superior e inferior de los ojos, como se ha descrito anteriormente.

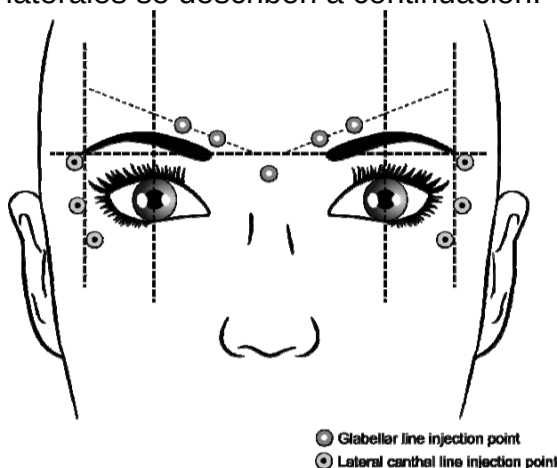
Arrugas del entrecejo moderadas a severas y / o líneas cantales laterales

Posología

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta del paciente después de la evaluación. El intervalo de tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A no debe ser más frecuente que cada tres meses.

Eliminar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local. Las inyecciones intramusculares se deben realizar con una aguja estéril de calibre 29 - 30.

Los puntos de inyección recomendados para las líneas glabellares y las líneas cantales laterales se describen a continuación:



Líneas Glabellares:

La dosis recomendada es de 50 unidades (0.25 ml de solución reconstituida) de Toxina Botulínica Tipo A para ser dividida en 5 puntos de inyección, se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por la vía intramuscular, en ángulo recto con la piel, en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo proceras cerca del ángulo naso frontal como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden ser identificados más fácilmente si se observan y palpados con el ceño fruncido al máximo. Antes de la inyección, coloque el pulgar o el dedo índice firmemente debajo del borde orbital para evitar la extravasación debajo del borde orbital.

La aguja debe estar apuntada hacia arriba y medialmente durante la inyección. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca del músculo elevador superior del párpado, en particular en pacientes con complejos más grandes del depresor de la ceja (depresor supercilii). Las inyecciones en el músculo corrugador deben hacerse en la parte central de ese músculo, al menos 1 cm por encima del borde orbital.

En estudios clínicos se demostró un efecto óptimo, en líneas glabellares, hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes seguían respondiendo a los 5 meses.

Líneas cantales laterales:

La dosis recomendada por lado es de 30 unidades (60 unidades para ambos lados, 0.30 ml de solución reconstituida) de Toxina Botulínica Tipo A, que se dividirá en 3 sitios de inyección; Se deben administrar 10 unidades (0.05 ml de solución reconstituida) por vía intramuscular en cada punto de inyección.

La inyección debe ser lateral (20 - 30 ° de ángulo) a la piel y muy superficial. Todos los puntos de inyección deben estar en la parte externa del músculo orbicular del ojo y lo suficientemente lejos del borde orbital (aproximadamente 1 - 2 cm) como se muestra arriba.

Los puntos de referencia anatómicos pueden identificarse más fácilmente si se observan y se palpan en la sonrisa máxima. Se debe tener cuidado para evitar inyectar los músculos zigomáticos mayor / menor para evitar la caída lateral de la boca y la sonrisa asimétrica.

Información general

En caso de fracaso del tratamiento o efecto disminuido después de las inyecciones repetidas, se deben emplear métodos alternativos de tratamiento. En caso de fracaso del tratamiento después de la primera sesión de tratamiento, se pueden considerar los siguientes enfoques:

- Análisis de las causas del fracaso, por ejemplo, inyección de músculos erróneos, técnica de inyección inapropiada y formación de anticuerpos neutralizantes de toxinas;
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Toxina Botulínica Tipo A

La eficacia y seguridad de las inyecciones repetidas de Toxina Botulínica Tipo A se ha evaluado en líneas glabellares hasta 24 meses y hasta 8 ciclos repetidos de tratamiento y para líneas cantales laterales hasta 12 meses y hasta 5 ciclos de tratamiento repetidos.

Niños:

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de la Toxina Botulínica Tipo A en el tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas y líneas cantales laterales en individuos menores de 18 años de edad.

Método de administración

Para las líneas glabellares moderadas a severas o líneas cantales laterales, se reconstituye la Toxina Botulínica Tipo A con una inyección de cloruro de sodio BP (0.9% p / v) para dar una solución que contiene 200 unidades por ml de Toxina Botulínica Tipo A.

La Toxina Botulínica Tipo A se administra por inyección intramuscular como se ha descrito anteriormente.

Nuevas indicaciones:

Indicaciones Terapéuticas

Toxina botulínica tipo A está indicado para el tratamiento sintomático de la espasticidad focal de:

- Los miembros superiores en adultos

- Afectación de la articulación del tobillo en miembros inferiores en adultos debido a un accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)

- Deformidad de pie equino dinámico en pacientes pediátricos ambulantes con parálisis cerebral, dos años de edad o más.

Toxina botulínica tipo A está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de:

- La tortícolis espasmódica
- El blefaroespasma
- El espasmo hemifacial

Toxina botulínica tipo A está indicado en a mejora temporal en la aparición de arrugas del entrecejo moderadas a severas

- Líneas glabellares (líneas verticales entre las cejas) observadas con el ceño fruncido al máximo,

- Líneas cantales laterales en pacientes adultos menores de 65 años, cuando la gravedad de estas líneas tiene un importante impacto psicológico en el paciente.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones de uso

Se han notificado efectos secundarios relacionados con la diseminación de la toxina distante del sitio de la administración que, en algunos casos, se asoció con disfagia, neumonía y / o debilidad significativa que resulta muy rara vez en la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de aparición de tales efectos no deseados puede reducirse utilizando la dosis eficaz más baja posible y no excediendo la dosis máxima recomendada.

La Toxina Botulínica Tipo A sólo debe usarse con precaución y bajo estrecha supervisión médica en pacientes con evidencia subclínica o clínica de transmisión neuromuscular defectuosa marcada (por ejemplo, miastenia gravis). Tales pacientes pueden tener una sensibilidad aumentada a agentes tales como la Toxina Botulínica Tipo A, lo que puede resultar en debilidad muscular excesiva con dosis terapéuticas. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes están en mayor riesgo de este efecto secundario.

Debe tenerse precaución al tratar a pacientes adultos especialmente a los adultos mayores, con espasticidad focal que afecta a los miembros inferiores, que pueden estar en mayor riesgo de caídas.

En los estudios clínicos controlados con placebo, en los que los pacientes recibieron tratamiento para la espasticidad de las extremidades inferiores, el 6.3% y el 3.7% de los

pacientes experimentaron una caída en los grupos de Toxina Botulínica Tipo A y de placebo, respectivamente.

Se han notificado casos muy raros de muerte, ocasionalmente en el contexto de disfagia, patología pulmonar (incluyendo, pero no limitado a disnea, insuficiencia respiratoria, paro respiratorio) y / o en pacientes con astenia significativa después del tratamiento con toxina botulínica A o B. Los pacientes con trastornos que resultan en una transmisión neuromuscular defectuosa, dificultad para tragar o para respirar están más en riesgo de experimentar estos efectos. En estos pacientes, el tratamiento debe ser administrado bajo el control de un especialista y sólo si el beneficio del tratamiento supera el riesgo.

La Toxina Botulínica Tipo A debe administrarse con precaución a pacientes con problemas de deglución o de respiración preexistentes, ya que pueden empeorar tras la distribución del efecto de la toxina en los músculos correspondientes. La aspiración ha ocurrido en casos raros y es un riesgo al tratar pacientes que tienen un desorden respiratorio crónico.

La posología recomendada y la frecuencia de administración de la Toxina Botulínica Tipo A no se debe exceder.

Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos de la necesidad de buscar tratamiento médico de inmediato en caso de problemas de deglución, habla o respiratorios.

En el tratamiento de la espasticidad asociada a la parálisis cerebral en niños, la Toxina Botulínica Tipo A sólo se debe usar en niños de 2 años de edad o más.

La Toxina Botulínica Tipo A no debe usarse para tratar la espasticidad en pacientes que han desarrollado una contractura fija.

Como con cualquier inyección intramuscular, la toxina botulínica tipo A sólo debe usarse cuando sea estrictamente necesario en pacientes con tiempos prolongados de sangrado, infección o inflamación en el sitio propuesto.

La Toxina Botulínica Tipo A sólo debe usarse para tratar a un solo paciente, durante una sola sesión. Deben tomarse precauciones específicas durante la preparación y administración del producto y para la inactivación y eliminación de cualquier solución reconstituida no utilizada.

Rara vez se ha observado la formación de anticuerpos a la toxina botulínica en pacientes que reciben Toxina Botulínica Tipo A. Clínicamente, los anticuerpos

neutralizantes podrían ser sospechosos por un deterioro sustancial en respuesta al tratamiento y / o la necesidad de un uso consistente de dosis incrementadas.

Cuando se tratan las líneas glabellares, es esencial estudiar la anatomía facial del paciente antes de la administración. Es esencial el estudio de la anatomía facial de los pacientes antes de la administración. Se debe tener en cuenta asimetría facial, ptosis, dermatochalasis excesiva, cicatrización y cualquier alteración de esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas anteriores. Debe tenerse precaución cuando el músculo objetivo muestra debilidad o atrofia excesiva.

Se debe tener consideración cuidadosa antes de la inyección de pacientes que han experimentado una reacción alérgica previa a un producto que contenga toxina botulínica tipo A. El riesgo de una reacción alérgica adicional debe considerarse en relación con el beneficio del tratamiento

Nuevas reacciones adversas:

Efectos Indeseables General

Se han descrito efectos secundarios relacionados con la diseminación de la toxina distante del sitio de administración, como boca seca, debilidad muscular exagerada, disfagia, neumonía por aspiración/aspiración, con resultados fatales en algunos casos muy raros. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad después de la comercialización.

La frecuencia de reacciones adversas notificadas en ensayos controlados con placebo después de una única administración se define como sigue:

Muy frecuentes > 1/10; Común > 1/100, <1/10; Poco frecuentes > 1/1000, <1/100; Raras > 1/10 000, <1/1000.

Se observaron las siguientes reacciones adversas en pacientes tratados a través de una variedad de indicaciones, incluyendo blefaroespanto, espanto hemifacial, tortícolis y espasticidad asociados con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular / TBI:

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción Adversa a medicamento
Trastornos Sistema nervioso	Raro	Neuralgia amiotrofia
Trastornos de piel y tejido subcutáneo disorders	No común	Comezón

	Raro	Erupción cutánea
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Astenia, fatiga, síndrome como de influenza y dolor/hemangiomas en el sitio de la inyección

Frecuencia de reacciones adversas específicas por indicación

Además, se notificaron las siguientes reacciones adversas específicas de las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a los miembros superiores

Sistema Órgano clase	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Trastornos gastrointestinales	No común	Disfagia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común	Debilidad muscular, dolor muscular
	No común	Dolor en las extremidades

* La frecuencia de disfagia se obtuvo a partir de datos agrupados de estudios abiertos. La disfagia no se observó en los estudios doble ciego en la indicación de miembro superior adulto (AUL).

Espasticidad focal afectando las extremidades inferiores

Sistema órgano clase	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Trastorno gastrointestinal	Común	Disfagia
Trastorno musculo esquelético y	Común	Debilidad muscular, mialgia

Deformidad del pie de equino dinámico debido a la espasticidad focal en pacientes ambulatorios pediátricos con parálisis cerebral, de dos años de edad o más

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Trastornos musculo esqueléticos y de tejido conectivo	Común	Debilidad muscular, Dolor muscular
Trastornos renales y urinarios	Común	Incontinencia Urinaria

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Síndrome como de influenza, reacciones en el sitio de inyección (dolor, eritema, equimosis etc.) Marcha anormal, fatiga
	No Común	astenia
Daño, toxicidad y complicaciones de procedimiento	Común	caída

Torticollis espasmódico

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Trastornos sistema nervioso	Común	Cefalea, mareo, parálisis facial
Trastornos oculares	Común	Visión borrosa, disminución de agudeza visual
	No común	Diplopía, ptosis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Común	Disfagia, boca seca
	Raro	Aspiraciones
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Disfagia, boca seca
	No común	Nauseas
Trastornos musculo esqueléticos y de tejido conectivo	Muy común	Debilidad muscular
	Común	Dolor de cuello, dolor musculo esquelético, mialgia, dolor en extremidades, rigidez musculoesquelética

	No común	Atrofia muscular, trastorno mandibular
--	----------	--

La disfagia parecía estar relacionada con la dosis y ocurrió más frecuentemente después de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Puede requerirse una dieta suave hasta que los síntomas se resuelvan. Se puede esperar que estos efectos secundarios se resuelvan dentro de dos a cuatro semanas.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Trastornos de Sistema nervioso	Común	Debilidad de muscular facial
	No Común	Parálisis de musculo facial (VII)
Trastornos oculares	Muy Común	Ptosis
	Común	Diplopia, ojos secos, lagrimeo
	Raro	Oftalmoplejía
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	Común	Edema palpebral
	Raro	Entropion

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o equivocadas de Toxina Botulínica Tipo A que paralizan temporalmente otros grupos musculares cercanos.

Arrugas del entrecejo moderadas a severas

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Trastornos de Sistema	Muy Común	Cefalea

nervioso	Común	Paresia Facial temporal (debido a paresia temporal de músculos faciales proximales, describe predominantemente paresia de ceja)
	No Común	Mareo
Trastornos oculares	Común	Astenopia, Ptosis, Edema palpebral, Incremento de lagrimeo, Ojo seco, Fasciculación muscular (fasciculación de músculos alrededor del ojo)
	No Común	Trastornos visuales, Visión borrosa, Diplopía, trastorno de movimiento de ojo
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	No Común	Prurito, erupción
	Raro	Urticaria
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy Común	Reacción en el sitio de inyección (ejemplo eritema, edema irritación, erupción, prurito, parestesia, dolor, incomodidad, ardor y hematomas)
Trastornos de Sistema inmune	No Común	Hipersensibilidad

Líneas cantales laterales moderadas a severas

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacción adversa a medicamento
Trastornos de Sistema nervioso	Común	Cefalea, paresia temporal de músculos faciales proximales al sitio de inyección)
Trastornos oculares	Común	Edema palpebral, ptosis palpebral
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Común	Reacciones en el sitio de inyección, prurito y edema)

Notificación de sospecha de reacciones adversas

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite seguir controlando el equilibrio beneficio / riesgo del medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que con respecto a la indicación “afectación de la articulación del tobillo en miembros inferiores en adultos debido a un accidente cerebrovascular o lesión cerebral traumática (TBI)” el interesado debe allegar mayor información referente a la eficacia y seguridad del producto, ya que la información allegada deja dudas de la real utilidad teniendo en cuenta que los desenlaces primarios y algunos secundarios no alcanzan la significancia estadística.

Adicionalmente, debe retirar de la dosificación la siguiente expresión “Ipsen puede facilitar la capacitación en la administración de inyecciones de toxina botulínica tipo A.” y eliminarla de toda la documentación que la contenga.

3.2.4.6 ZOMACTON®

Expediente : 19993232
 Radicado : 2017140220 / 20181061863
 Fecha : 03/04/2018
 Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada vial contiene 4mg de Somatropina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Tratamiento a largo plazo de niños que han tenido fallas de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retardo del crecimiento debido al síndrome de Turner confirmado por análisis de cromosomas

Contraindicaciones: El zomacton no se debe utilizar en niños con epífisis cerrada. Los pacientes con evidencia de progresión de una lesión intracraneal subyacente u otros neoplasmas activos no deben recibir zomacton ya que no se puede excluir el efecto que promueve el crecimiento de un tumor. Antes de iniciar la terapia con zomacton, los neoplasmas deben estar inactivos y se debe haber terminado la terapia anti-tumor. La hipersensibilidad a la somatropina o a cualquiera de los excipientes. El zomacton no se debe dar a bebés prematuros o a recién nacidos ya que el solvente contiene alcohol bencílico los pacientes con enfermedades críticas agudas que sufren complicaciones después de cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma accidental múltiple, falla respiratoria aguda o condiciones similares no deben ser tratadas con zomacton.

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 20181003299 emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.2.4.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión 20170310
- Resumen de las Características del Producto versión 20170906

Nuevas indicaciones:

Zomacton está indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Zomacton no debe administrarse a niños prematuros ni recién nacidos por contener alcohol bencílico.

Zomacton no debe utilizarse cuando hay evidencia de tumor maligno activo. Los tumores intracraneales deben permanecer inactivos y la terapia antitumoral debe haberse completado antes de iniciar tratamiento con hormona de crecimiento. Se deberá suspender el tratamiento en caso de evidencia de crecimiento tumoral.

Zomacton no debe utilizarse para promover el crecimiento en niños con epífisis cerradas.

Los pacientes que sufren un estado crítico agudo derivado de complicaciones después de una cirugía a corazón abierto, cirugía abdominal, politraumatismos por accidente, fallo respiratorio agudo u otras condiciones similares no deberán ser tratados con Zomacton.

En niños con enfermedad crónica renal deberá retirarse el tratamiento con Zomacton tras el trasplante renal.

Nuevas precauciones y advertencias:

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (ver sección 4.2).

Zomacton no está indicado para el tratamiento a largo plazo de pacientes pediátricos que poseen baja estatura debido a la confirmación genética del Síndrome Prader-Willi, a menos que también dispongan de un diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento. Se han reportado casos de apnea de sueño y muerte repentina tras iniciar la terapia con hormona de crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome Prader-Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, historial de obstrucción de las vías respiratorias superiores o apnea de sueño, o infección respiratoria no identificada.

Se han comunicado casos raros de hipertensión intra-craneal benigna. En caso de cefalea intensa o repetida, problemas visuales, náusea y/o vómito, se recomienda realizar un examen de fondo de ojo, para descartar edema de papila. Si se confirmara el edema de papila deberá considerarse el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de crecimiento. Actualmente, no hay evidencia suficiente para orientar en la toma de decisiones clínicas

Durante un rápido crecimiento puede tener lugar escoliosis en cualquier niño. Durante el tratamiento con somatropina se deberán monitorizar los signos de escoliosis.

En los pacientes con alteraciones endocrinas puede desarrollarse con mayor frecuencia desplazamiento epifisario de la cabeza del fémur.

En caso de que el paciente en tratamiento con Zomacton empezara a desarrollar una cojera o dolor en rodilla o cadera, este acontecimiento debería comunicarse inmediatamente a su médico.

Los efectos del tratamiento con la hormona de crecimiento en la recuperación, se han estudiado en dos ensayos controlados con placebo en 522 pacientes adultos gravemente enfermos que sufrían complicaciones derivadas de una cirugía cardíaca, cirugía abdominal, politraumatismo o fallo respiratorio agudo. La mortalidad fue mayor (42% vs 19%) entre los pacientes tratados con hormona de crecimiento (dosis 5,3 a 8 mg/día) en comparación con aquellos tratados con placebo. Basándonos en esta información, este tipo de pacientes no deberían ser tratados con hormona de crecimiento. Debido a que no hay información disponible sobre la seguridad de la terapia sustitutiva con hormona de crecimiento en pacientes gravemente enfermos, los beneficios sobre la continuación del tratamiento en esta situación, deben sopesarse frente a los riesgos potenciales.

Aunque raro, la pancreatitis deberá considerarse en niños tratados con somatropina, especialmente en aquellos que desarrollen dolor abdominal.

Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene somatropina que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de cloruro sódico (23mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la recomienda aprobar las indicaciones como lo solicita el interesado, quedando así:

Nuevas indicaciones:

Zomacton está indicado para el tratamiento a largo plazo en niños con baja talla debida a una secreción insuficiente de la hormona de crecimiento y para el tratamiento a largo plazo del retraso del crecimiento asociado al Síndrome de Turner confirmado a través de un análisis cromosómico.

Adicionalmente, recomienda aprobar el inserto y el resumen de las características del producto radicados bajo el número de la referencia.

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1. LUTECIO

Radicado : 181004438
 Fecha : 11/01/2018
 Interesado : Pharma Nuclear S.A.S.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar acerca de como aplica para registrar el precursor radio farmacéutico EndolucinBeta® teniendo en cuenta lo siguiente:

Concesión de Registro Sanitario Invima 2016M-017421

- Producto: Lutapol
- Titular y Fabricante: Polatom Polonia
- Importador: Pronuclear Cra. 18 # 166 – 32 Bogotá DC
- El lutecio-177 ITG EndolucinBeta recibió de la agencia Europea de Medicamentos (EMA) la autorización de comercialización en Agosto 4, 2016, acorde a la recomendación positiva del comité europeo de medicamentos de uso Humano (CHMP) de mayo 10, 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3.2 ESTUDIOS DE INMUNOGENICIDAD PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Radicado : 20181091009
 Fecha : 09/05/2018

Interesado : BR Pharma International

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptualizar si para el INVIMA la justificación de que un producto que tenga origen Biológico sea usado por única vez y no corresponda a un tratamiento con dosis repetidas, es válida para que no sea necesaria la presentación del estudio de inmunogenicidad en el dossier de evaluación farmacológica para el trámite de renovación del registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.3.3. LAGRIMAS ARTIFICIALES VISIONEX Y LÁGRIMAS MONODOSIS – GOTAS OFTÁLMICAS

Radicado : 20183004399

Fecha : 18/05/2018

Interesado : Dirección de Dispositivos Médicos y Otras Tecnologías

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar si el producto de la referencia es considerado un medicamento, para tal fin se relaciona la siguiente información:

Indicaciones:

- Limpieza y arrastre de la suciedad de la superficie ocular, efecto hidratante y mantenimiento de las condiciones de PH y tonicidad de la lágrima.
- Cuando se precise alivio y fresco inmediato en caso de ojos irritados, cansancio ocular y enrojecimiento producido por sequedad ambiental, utilización de lentes de contacto, alergias o enrojecimiento producido por cloro de las piscinas, como tratamiento de limpieza ocular previo en afecciones oculares leves (blefaritis, alergias y conjuntivitis) para el lavado diario de ojos y párpados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el producto de la referencia debe ser clasificado como dispositivos médicos riesgo III.

3.3.4. ONDANSETRON

Radicado : 20181103785

Fecha : 25/05/2018

Interesado : ADRES - Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptuar sobre la indicación del medicamento de la referencia, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

La indicación es: antiemético, útil en el tratamiento de las náuseas y el vómito inducido por quimioterapia y radioterapia anticancerosa, la indicación INVIMA reportada en la página es muy clara en el uso del medicamento como antiemético, toda vez que el signo \\\"coma\\\" define la separación de dos conceptos en un mismo párrafo, sin embargo algunas aseguradoras, generan negación y/o devolución por no indicación INVIMA de este medicamento porque asumen que solo es antiemético para pacientes en proceso de quimioterapia o radioterapia, sin embargo lo que ven es que es un antiemético en general, sin estar ligado a la patología base.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones para los productos con principio activo ondansetron deben quedar así:

Tratamiento de las náuseas y el vómito inducidos por quimioterapia citotóxica y radioterapia. También se indica en la prevención y el tratamiento de las náuseas y el vómito postoperatorios.

3.3.5. OCTREOTIDE

Radicado : 20171071582

Fecha : 13/04/2018

Interesado : Dirección de Medicamentos y Tecnologías en la Salud

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evaluar la evidencia

de eficacia o efectividad y seguridad del medicamento de la referencia en hipoglicemia neonatal hiperinsulinémica, a la luz de los datos expuestos en el acta para la fase de análisis técnico-científico del procedimiento de exclusiones y bajo el amparo del párrafo 3 del artículo 15 de la Ley Estatutaria de Salud en los referente a la no exclusión de servicios o tecnologías paga uso en enfermedades huérfanas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la evidencia presentada es insuficiente para incluir la indicación dentro del Registro Sanitario.

3.3.6. HUMALOG® 100UI/mL

Expediente : 224030
Radicado : 20181106480
Fecha : 29/05/2018
Interesado : Aristizabal & Jimenez Abogados

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.3.3 en el sentido de que se apruebe la indicación previamente solicitada y aprobada en los años 1998 y 2008 y que fue aprobada para el producto biosimilar en el año 2017:

Indicación: Para el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el tratamiento de la homeostasia normal de la glucosa. Humalog® también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 02 de 2017, numeral 3.2.3.3., en el sentido de indicar que la indicación para el producto de la referencia debe quedar así:

“Para el tratamiento de adultos y niños con diabetes mellitus que requieren insulina para el tratamiento de la homeostasia normal de la glucosa. Humalog® también está indicado en la estabilización inicial de la diabetes mellitus.”

Sin embargo, se debe incluir en el ítem de Uso pediátrico: No ha sido estudiado en pacientes menores de 3 años de edad.

3.3.7. ACLARACIÓN NORMAS FARMACOLÓGICAS

El Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aclarar si son equivalentes las inclusiones en el Manual de Normas Farmacológicas para las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura que no modifiquen su liberación, en los productos sometidos a renovación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la inclusión en el Manual de Normas Farmacológicas de las formas farmacéuticas tableta, gragea, tableta recubierta y cápsula dura son equivalentes siempre y cuando estas no modifiquen la liberación del o los principio(s) activos contenidos en estas y en las concentraciones previamente aprobadas

Adicionalmente la Sala considera que el polvo para reconstituir a solución o suspensión inyectable es equivalente con las formas farmacéuticas solución o suspensión inyectable, manteniendo la misma concentración.

Siendo las 16:00 del día 15 de Junio de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JORGE OLARTE CARO
 Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
 Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
 Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
 Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL**Miembro SEMNNIMB**

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ**Miembro SEMNNIMB**

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA**Miembro SEMNNIMB**

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA**Miembro SEMNNIMB**

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO**Miembro SEMNNIMB**

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES**Miembro SEMNNIMB**

ROSANA RAMIREZ PEDREROS**Miembro SEMNNIMB**

LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA**Miembro SEMNNIMB**

MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL**Miembro SEMNNIMB**

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO**Miembro SEMNNIMB**

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN

**Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB**