

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 02 DE 2017

SESIÓN ORDINARIA

11, 12, 13 y 14 DE SEPTIEMBRE DE 2017

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA 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
 - 3.2.3 RENOVACIONES
 - 3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES
 - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN
 - 3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN
 - 3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS
 - 3.4 ACLARACIONES

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
Claudia Yaneth Niño Cordero
Johanna Andrea Garcia Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramirez Pedreros
Ruth Libia Ospina Moreno
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

Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1. OTEZLA®

Expediente : 20128579
Radicado : 2017079703
Fecha : 07/06/2017
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión De Vértices De Tecnofarma S.A
Fabricante : Celgene Internacional SárI

Composición:

Cada tableta contiene 10mg de Apremilast
Cada tableta contiene 20mg de Apremilast
Cada tableta contiene 30mg de Apremilast

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

- El tratamiento de los signos y síntomas de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos.
- El tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placas, de moderada a grave, que son candidatos a la fototerapia o terapia sistémica.

Contraindicaciones:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa o alguno de los excipientes.
- Durante el embarazo y en mujeres lactantes.

Precauciones y advertencias:

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de Otezla en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

Otezla fue estudiado en sujetos sanos jóvenes y de edad avanzada. La exposición en los sujetos de edad avanzada (de 65 a 85 años de edad) es de alrededor de un 13% mayor en el AUC y es de alrededor de un 6% más alta en la Cmax de Apremilast, que en los sujetos jóvenes (de 18 a 55 años de edad).

No se observaron diferencias generales en el perfil de seguridad o eficacia de los pacientes de edad avanzada de ≥ 65 años de edad y en los pacientes más jóvenes de < 65 años de edad en los estudios clínicos.

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Disminución de peso

En algunos pacientes el tratamiento con Otezla ha sido asociado con una disminución en el peso. Los pacientes tratados con Otezla deben controlar su peso regularmente. Si ocurre alguna pérdida de peso clínicamente significativa o sin explicación, la pérdida de peso deberá evaluarse y debe considerarse la suspensión de Otezla.

Depresión

El tratamiento con Otezla está asociado con un incremento en la aparición de depresión. Antes de utilizar Otezla en pacientes con un historial de depresión y/o pensamientos o comportamiento suicida, los prescriptores deben sopesar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento con Otezla en tales pacientes. Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben ser aconsejados acerca de la necesidad de estar alertas en cuanto a alguna emergencia por depresión o empeoramiento de la misma, pensamientos suicidas u otros cambios en el estado de ánimo, y si tales cambios sucediesen contactar a su proveedor sanitario. Los prescriptores deben evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar con el tratamiento de OTEZLA si tales eventos ocurren.

Función renal

Se recomienda la evaluación de la función renal antes del inicio de Otezla.

Uso en pacientes con intolerancia a la lactosa

Los comprimidos de Otezla contienen lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia a la lactasa de Lapp o mala absorción de la glucosa-galactosa, no deben ingerir este medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Otezla se enumeran a continuación por sistema de clase de órganos (SOC por sus siglas en

inglés) y la frecuencia de todas las reacciones adversas. Dentro de cada SOC y grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las reacciones adversas a la droga se determinaron en base a los datos del programa de desarrollo clínico de Otezla de Fase 3. Las frecuencias de las reacciones adversas a la droga son las reportadas en los grupos de Otezla de los cuatro estudios de Fase 3 en artritis psoriásica (n = 1945) o los dos estudios de Fase 3 en psoriasis (N = 1184) (la mayor frecuencia de cualquiera de los conjuntos de datos se representa en la Tabla 5).

Las frecuencias se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); y poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) o rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Tabla 5. Resumen de Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos de Fase 3 en Artritis Psoriásica o Psoriasis

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Término preferido ^a
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea
		Náuseas
	Frecuente	Vómitos
		Deposiciones frecuentes
		Dolor abdominal
		Enfermedad de reflujo gastroesofágico
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la administración	Frecuente	Dispepsia
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente	Fatiga
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Hipersensibilidad
		Bronquitis
		Infección del tracto respiratorio superior
Investigaciones	Poco frecuente	Nasofaringitis
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuente	Pérdida de peso

Músculo-esquelético y tejido conectivo	Frecuente	Dolor de espalda
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Migraña
		Cefalea de tensión
		Cefalea
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Frecuente	Tos
Trastornos cutáneos y del tejido sub-cutáneo	Poco frecuente	Erupción

a Los términos preferidos se codifican utilizando el MedDRA (Versión 14.0)

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en los estudios clínicos de Fase 3 (Estudios PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3, PALACE 4 y ESTEEM 1 y ESTEEM 2) han sido trastornos gastrointestinales (GI) incluyendo diarrea (15,7%) y náuseas (13,9%). Estas reacciones adversas gastrointestinales fueron en su mayoría de leve a moderada en severidad, con 0,3% de los pacientes que informaron diarrea severa y 0,3% de los pacientes que informaron náuseas severas. Estas reacciones adversas generalmente ocurrieron dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento y generalmente se resolvieron en 4 semanas. Las otras reacciones adversas más comúnmente notificadas incluyeron infecciones del tracto respiratorio superior (8,4%), cefalea (7,9%) y cefalea tensional (7,2%). En general, la mayoría de las reacciones adversas se consideraron de gravedad leve o moderada. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción durante las primeras 16 semanas de tratamiento fueron diarrea (1,7%) y náuseas (1,5%).

Descripción de reacciones adversas selectas:

Disminución de peso

El peso del paciente se midió rutinariamente en los estudios clínicos.

La pérdida de peso promedio observada en los pacientes tratados hasta 52 semanas con Apremilast fue de 1,99 kg. Un total de 14,3% de los pacientes que recibieron Apremilast habían observado una pérdida de peso entre el 5-10% mientras que el 5,7% de los pacientes que recibieron Apremilast habían observado una pérdida de peso superior al 10%. Ninguno de estos pacientes tuvo consecuencias clínicas evidentes derivadas de la pérdida de peso. Un total de 0,1% de los pacientes tratados con Apremilast lo suspendieron debido a la reacción adversa de disminución de peso. Las disminuciones de peso superiores

al 5% del peso corporal basal se observaron con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.

Depresión

Artritis psoriásica:

Durante el período controlado con placebo de 0 a 16 semanas de los 3 ensayos clínicos controlados, el 0,9% (18/1945) de los sujetos tratados con Otezla informaron depresión o estado de ánimo deprimido comparado con el 0,7% (5/671) tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0,1% (4/1945) de los sujetos tratados con Otezla suspendieron el tratamiento debido a depresión o estado de ánimo deprimido, en comparación con ninguno de los sujetos tratados con placebo (0/671). La depresión se informó como grave en el 0,2% (3/1945) de los sujetos expuestos a Otezla, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/671). Se han observado casos de comportamiento e ideas suicidas en el 0,2% (3/1945) de los sujetos mientras recibían Otezla, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/671). En los ensayos clínicos, 2 sujetos que recibieron placebo se suicidaron en comparación con ninguno de los pacientes tratados con Otezla.

Psoriasis:

Durante el período controlado con placebo de 0 a 16 semanas de los 2 ensayos clínicos controlados, el 1,2% (14/1184) de los sujetos tratados con Otezla informó depresión en comparación con el 0,5% (2/418) tratados con placebo. Durante los ensayos clínicos, el 0,1% (1/1184) de los sujetos tratados con Otezla suspendieron el tratamiento debido a depresión en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/418). La depresión se informó como grave en el 0,1% (1/1184) de los sujetos expuestos a Otezla, en comparación con ninguno en los sujetos tratados con placebo (0/418). Se han observado casos de comportamiento suicida en el 0,1% (1/1184) de los sujetos que recibieron Otezla, en comparación con el 0,2% (1/418) en los sujetos tratados con placebo. En los ensayos clínicos, un sujeto tratado con Otezla intentó suicidarse mientras que uno que recibió placebo se suicidó.

Seguridad en pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias en general en el perfil de seguridad de los pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad ni en los pacientes adultos más jóvenes de < 65 años de edad en los estudios clínicos.

Interacciones: Otezla no ha sido estudiado en combinación con ciclosporina o terapias biológicas.

Efecto de Otezla sobre otros medicamentos

No hubo interacción farmacocinética entre Otezla y metotrexato. Otezla puede ser co-administrado con metotrexato.

No hubo interacción farmacocinética entre Otezla y los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol y norgestimato. Otezla puede tomarse con anticonceptivos orales sin interacción farmacológica clínicamente relevante.

In vitro, Apremilast no es un inhibidor o inductor de las enzimas del citocromo P450. Por lo tanto, Apremilast co-administrado con sustratos de enzimas CYP es poco probable que afecte el clearance y la exposición de los medicamentos que son metabolizados por las enzimas CYP.

In vitro, Apremilast es un sustrato, y un inhibidor débil de la glicoproteína P ($IC_{50} > 50 \mu M$).

In vitro, Apremilast tiene poco o ningún efecto inhibidor ($IC_{50} > 10 \mu M$) en Transportador de Aniones Orgánicos 1 (OAT por sus siglas en inglés) y OAT3, Transportador de Cationes Orgánicos 2 (OCT), Polipéptido Transportador de Aniones Orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3 o proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP por sus siglas en inglés) y no es un sustrato para estos transportadores. Por lo tanto, las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes son improbables cuando se co-administra Apremilast con drogas que son sustratos o inhibidores de estos transportadores.

Efecto de otros medicamentos sobre Otezla

La coadministración de Otezla con dosis múltiples de rifampicina dio como resultado una disminución de aproximadamente 72% y 43% en el área bajo la curva del tiempo de concentración (AUC) y en la concentración sérica máxima (C_{max}) de Apremilast. La exposición a Apremilast disminuye cuando se administra concomitantemente con fuertes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenobarbitona, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) y puede dar como resultado una respuesta clínica reducida.

La coadministración con ketoconazol aumentó el AUC_{0-∞} y la C_{max} promedio de Apremilast en aproximadamente 36% y en 5%, respectivamente, lo cual no es clínicamente significativo. Otezla puede ser co-administrado con un potente inhibidor de CYP3A4 como ketoconazol.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Otezla debe iniciarse por especialistas expertos en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis o la artritis psoriásica.

La dosis recomendada de Otezla es de 30 mg dos veces al día, tomadas oralmente, aproximadamente cada 12 horas. A continuación en la Tabla 6 se muestra un esquema de titulación inicial requerido, No se requiere de una re-titulación después de la titulación inicial.

Tabla 6: Esquema de Titulación de la Dosis

Día 1	Día 2		Día 3		Día 4		Día 5		Día 6 y en Adelante	
AM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Los comprimidos de Otezla deben tragarse enteros, con o sin alimentos. Los comprimidos no deben ser triturados, partidos o masticados.

Si los pacientes olvidan una dosis, la próxima dosis debe tomarse tan pronto como sea posible. Si se aproxima al momento de la siguiente dosis, no se debe tomar la dosis olvidada y la siguiente debe tomarse a la hora normal.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Hay datos limitados sobre la insuficiencia renal moderada. Otezla debe reducirse a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml por minuto estimado por la ecuación de Cockcroft-Gault). Para la titulación inicial de la dosis en este grupo se recomienda que Apremilast

se titule utilizando sólo el esquema AM listado en la Tabla 6 y que se omitan las dosis PM.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. La seguridad de Otezla no se evaluó en pacientes con PsA o PSOR con insuficiencia hepática.

En caso de eventos adversos intolerables, debe considerarse la interrupción o suspensión de Otezla

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto V1
- Información para prescribir V1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar los resultados finales de los estudios fase III allegados.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir datos de estudios fase III con comparador activo.

En lo relacionado con el plan de gestión de riesgos la Sala solicita allegar al grupo de Farmacovigilancia:

- Las estrategias para educación de los profesionales de la salud y a los pacientes para la correcta administración de las dosis de titulación.

- En caso de que se apruebe la evaluación farmacológica se debe asegurar el seguimiento a cada paciente que reciba el tratamiento y reportar, a la plataforma del Invima, la totalidad de los eventos adversos (Reacciones adversas, errores de medicación, fallos terapéuticos, etc) que se presenten con la finalidad de obtener información de seguridad a largo plazo y conocer el comportamiento.

de posibles errores de administración relacionados con la dosis de titulación.

- Incluir la planeación de Programa de pacientes de mediana intensidad para monitorización de los riesgos identificados y potenciales.

3.1.1.2 ICLUSIG®

Expediente : 20129443
Radicado : 2017089812
Fecha : 27/06/2017
Interesado : Vitalchem Laboratories de Colombia S.A.
Fabricante : Patheon Inc

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Ponatinib 15 mg.

Cada tableta recubierta contiene Ponatinib 45 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Iclusig está indicado en pacientes adultos con:

- Leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, fase acelerada o fase blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib; que sean intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I
- Leucemia linfoblástica aguda cromosoma Filadelfia positivo (LLA Ph+) que sean resistentes a dasatinib; que sean intolerantes a dasatinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I

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

Precauciones y advertencias: Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Iclusig si:

- Padece una enfermedad hepática o pancreática o disfunción renal. Puede que su médico desee tomar más precauciones.
- Tiene antecedentes de alcoholismo
- Ha sufrido anteriormente un infarto o un ictus
- Ha tenido coágulos de sangre en los vasos sanguíneos

- Tiene problemas de corazón, como insuficiencia cardíaca, latidos irregulares o prolongación del intervalo QT
- Tiene la tensión arterial alta
- Tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos
- Tuvo o puede ahora tener una infección por hepatitis B. Lo anterior se debe a que

Incluso puede ocasionar la reactivación del virus de la hepatitis B, el cual puede ser fatal en algunos casos. Los pacientes serán monitoreados cuidadosamente por su médico en búsqueda de síntomas de infección antes de iniciar el tratamiento.

Su médico realizará:

- Evaluaciones de la función del corazón y del estado de las arterias y las venas
- Un análisis de sangre completo. Esto se repetirá cada dos semanas durante los tres primeros meses tras el comienzo del tratamiento. Con posterioridad, se hará una vez al mes o como indique el médico.
- Pruebas para medir una proteína sérica conocida como lipasa. Se determinará una proteína sérica denominada lipasa cada dos semanas durante los dos primeros meses y luego de forma periódica. Si aumenta la lipasa, es posible que haya que interrumpir el tratamiento o reducir la dosis.
- Pruebas hepáticas. Se realizarán pruebas de función hepática de manera periódica, según indique su médico.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños menos de 18 años, dado que no se dispone de datos en la población pediátrica.

Reacciones adversas:

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy	infección de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	neumonía, sepsis, folliculitis, celulitis
	Muy	anemia, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	pancitopenia, neutropenia febril, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de linfocitos
Trastornos endocrinos	Frecuentes	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	disminución del apetito
	Frecuentes	deshidratación, retención de líquidos, hipocalcemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipertrigliceridemia, hipopotasemia, disminución del peso e hiponatremia
	Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	insomnio
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	cefalea, mareo
	Frecuentes	accidente cerebrovascular, infarto cerebral, neuropatía periférica, letargo, migraña, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, accidente isquémico transitorio
	Poco frecuentes	estenosis de las arterias cerebrales, hemorragia cerebral, hemorragia intracraneana

Trastornos oculares	Frecuentes	visión borrosa, sequedad ocular, edema periorbital, edema palpebral, conjuntivitis
	Poco frecuentes	trombosis de las venas retinianas, oclusión de las venas retinianas, oclusión de las arterias retinianas, deterioro visual
Trastornos cardíacos	Frecuentes	insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía coronaria, angina de pecho, derrame pericárdico, fibrilación auricular, disminución de la fracción de eyección, síndrome coronario agudo, aleteo auricular.
	Poco frecuentes	isquemia miocárdica, síndrome coronario agudo, molestias cardíacas, miocardiopatía isquémica, arterioespasmo coronario, disfunción ventricular izquierda
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	hipertensión
	Frecuentes	arteriopatía oclusiva periférica, isquemia periférica, estenosis arterial periférica, claudicación intermitente, trombosis venosa profunda, rubefacción, sofocos

	Poco frecuentes	mala circulación periférica, infarto esplénico, embolia venosa, trombosis venosa, crisis hipertensiva, estenosis de la arteria renal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	disnea, tos
	Frecuentes	embolia pulmonar, derrame pleural, epistaxis, disfonía, hipertensión pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento, náuseas, aumento de la lipasa
	Frecuentes	pancreatitis, aumento de la amilasa en sangre, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, molestias abdominales, sequedad de boca, hemorragia gástrica
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa
	Frecuentes	aumento de la bilirrubina en sangre, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la gamma-glutamyltransferasa
	Poco frecuentes	hepatotoxicidad, fallo hepático, ictericia
	Muy frecuentes	exantema, sequedad de la piel

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	exantema pruriginoso, exantema exfoliativo, eritema, alopecia, prurito, exfoliación de la piel, sudores nocturnos, hiperhidrosis, petequias, equimosis, dolor cutáneo, dermatitis exfoliativa, hiperqueratosis, hiperpigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	dolor óseo, artralgias, mialgias, dolor en una extremidad, dolor de espalda, espasmos musculares
	Frecuentes	dolor osteomuscular, dolor de cuello, dolor torácico osteomuscular
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	cansancio, astenia, edema periférico, fiebre, dolor
	Frecuentes	escalofríos, enfermedad pseudogripal, dolor torácico no cardíaco, nódulo palpable, edema facial

Interacciones: Sustancias que pueden aumentar las concentraciones séricas de ponatinib

Inhibidores de la CYP3A

Ponatinib se metaboliza por la acción de la CYP3A4.

La administración concomitante de una sola dosis oral de 15 mg de Iclusig y ketoconazol (400 mg al día), un potente inhibidor de la CYP3A, aumentó de forma moderada la exposición sistémica a ponatinib; los valores de AUC_{0-∞} y C_{max} de ponatinib fueron un 78% y 47% mayores, respectivamente, que los observados cuando ponatinib se administró en monoterapia.

Se requiere precaución, así como considerar la reducción de la dosis inicial de Iclusig a 30 mg, cuando se use simultáneamente con inhibidores potentes de la CYP3A, como claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina, voriconazol y zumo de pomelo.

Sustancias que pueden disminuir las concentraciones séricas de ponatinib

Inductores de la enzima CYP3A

La administración simultánea de una dosis única de 45 mg de Iclusig en presencia de rifampicina (600 mg diarios), un inductor potente de la CYP3A, a 19 voluntarios sanos, ocasionó una reducción del AUC_{0-∞} y de la C_{max} de ponatinib del 62 % y el 42 %, respectivamente, en comparación con la administración de ponatinib solo.

Se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, rifampicina e hipérico, con ponatinib. En su lugar, se deben buscar alternativas al inductor de la CYP3A4, salvo que el beneficio sea mayor que el posible riesgo de la exposición insuficiente a ponatinib.

Sustancias cuyas concentraciones séricas pueden resultar alteradas por ponatinib

Sustratos de transportadores

In vitro, ponatinib es un inhibidor de la P-gp y BCRP. Por tanto, ponatinib puede aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp (p. ej., digoxina, dabigatrán, colchicina, pravastatina) o BCRP (p. ej., metotrexato, rosuvastatina, sulfasalazina) administrados conjuntamente y puede potenciar su efecto terapéutico y sus reacciones adversas. Se recomienda una estrecha vigilancia clínica al administrar ponatinib con estos medicamentos.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

La dosis inicial recomendada es de 45 mg de ponatinib una vez al día. El tratamiento debe mantenerse mientras el paciente no muestre signos de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La respuesta de los pacientes se debe vigilar de acuerdo a las guías clínicas estándares. También se

debe considerar la interrupción de ponatinib si no se ha obtenido una respuesta hematológica completa en un plazo de tres meses (90 días).

Es probable que el riesgo de acontecimientos oclusivos vasculares esté relacionado con la dosis. No hay suficientes datos disponibles para hacer recomendaciones formales sobre la reducción de la dosis (cuando no se produce un acontecimiento adverso) en pacientes con LMC en fase crónica (FC) que han logrado una respuesta citogenética mayor. Si se estima una reducción de la dosis, hay que tomar en consideración los siguientes factores en la evaluación del beneficio-riesgo: riesgo cardiovascular, efectos secundarios del tratamiento con ponatinib, tiempo transcurrido hasta la respuesta citogenética y niveles transcritos de BCR-ABL. Si se decide reducir la dosis, se recomienda una estrecha monitorización de la respuesta.

Tratamiento de las toxicidades

Se deben considerar modificaciones o interrupciones de la dosis para el tratamiento de las toxicidades hematológicas y no hematológicas. En el supuesto de que se produzcan reacciones adversas intensas, se debe interrumpir el tratamiento.

Los pacientes cuyas reacciones adversas se resuelvan o atenúen en gravedad podrán reiniciar el tratamiento con Iclusig y se podrá considerar un incremento escalonado de la dosis hasta volver a la dosis diaria utilizada antes de la reacción adversa, si está clínicamente indicado.

Mielosupresión

Las modificaciones de la dosis por neutropenia ($RAN^* < 1,0 \times 10^9/l$) y trombocitopenia (plaquetas $< 50 \times 10^9/l$) no relacionadas con leucemia se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Modificaciones de la dosis por mielosupresión

	Primer episodio: Interrumpir Iclusig y reanudar la dosis inicial de 45 mg tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
	Segundo episodio: Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a un $RAN \geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$

	Tercer episodio: Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a un RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y plaquetas $\geq 75 \times 10^9/l$
RAN* $< 1,0 \times 10^9/l$	
*RAN = recuento absoluto de neutrófilos	

Oclusión arterial y tromboembolismo venoso

En un paciente en el que se sospeche el desarrollo de un evento arterial oclusivo o de un tromboembolismo venoso, se debe interrumpir Iclusig de inmediato. La decisión de reanudar el tratamiento con Iclusig debe basarse en una valoración del beneficio-riesgo tras la resolución del acontecimiento.

La hipertensión puede contribuir al riesgo de episodios trombóticos arteriales. El tratamiento con Iclusig se debe interrumpir temporalmente si la hipertensión no está controlada médicamente.

Pancreatitis

En la Tabla 2 se resumen las modificaciones recomendadas en caso de reacciones adversas pancreáticas.

Tabla 2 Modificaciones de la dosis por pancreatitis y elevación de la lipasa/amilasa

Pancreatitis de grado 2 o elevación	Continuar con Iclusig en la misma dosis
Solo elevación de la lipasa/amilasa de grado 3 o 4 ($> 2,0 \times \text{LSNC}^*$) sin síntomas	Episodio con 45 mg: - Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Reaparición con 30 mg: - Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a $\leq$ Grado 1 ($< 1,5 \times \text{LSNC}$) Reaparición con 15 mg: - Considerar la suspensión de Iclusig

Pancreatitis de grado 3	Episodio con 45 mg: - Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 30 mg tras la recuperación a < Grado 2 Reaparición con 30 mg: - Interrumpir Iclusig y reanudarlo en una dosis de 15 mg tras la recuperación a < Grado 2 Reaparición con 15 mg:
Pancreatitis de grado 4	Suspender Iclusig
*LSNC = límite superior de la normalidad del Instituto	

Toxicidad hepática

Puede que se requiera interrupción o de la dosis tal como se describe en la tabla 3.

Tabla 3 Modificaciones a la dosis recomendada para toxicidad hepática

Elevación de la transaminasa hepática > 3 x LSNC* Grado 2 persistente (mayor de 7 días) Grado tres o más alto	Episodio con 45 mg: - Interrumpir Iclusig y controlar la función hepática. - Reiniciar Iclusig a 30 mg tras recuperación a ≤ Grado 1 (< 3 x LSNC), o retorno al grado de pretratamiento. Episodio con 30 mg: - Interrumpir Iclusig y reiniciar a 15 mg tras la recuperación a ≤ Grado 1, o retorno al grado de pretratamiento. Episodio con 15 mg: - Descontinuar Iclusig
Elevación de la AST o ALT ≥ 3 x LSNC concurrente con una elevación de bilirrubina > 2 x LSNC y fosfatasa alcalina < 2 x LSNC	Descontinuar Iclusig

*LSNC = límite superior de la normalidad del Laboratorio

Pacientes de edad avanzada

De los 449 pacientes del estudio clínico de Iclusig, 155 (35%) tenían una edad ≥ 65 años. En comparación con los pacientes < 65 años, los pacientes de edad avanzada tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden recibir la dosis inicial recomendada. Se recomienda precaución cuando se administra Iclusig a pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

La excreción renal no es una vía de eliminación importante de ponatinib. Iclusig no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con una depuración de creatinina estimada ≥ 50 ml/min pueden recibir de manera segura Iclusig sin ajuste de la dosis. Se recomienda precaución al administrar Iclusig a pacientes con una depuración de creatinina estimada < 50 ml/min o nefropatía terminal.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Iclusig en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta: Venta con formula medica

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 de junio de 2017
- Información Para Prescribir versión 1.0 de junio de 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 actualizada de los desenlaces de seguridad y eficacia considerados, dado que el estudio clínico que se encuentra en curso (AP24534-10-201) y termina en Octubre 2017.

Adicionalmente, la Sala solicita allegar el resumen ejecutivo del último PSUR sometido internacionalmente, frente a que no se dispone de notificación de la información relacionada con las reacciones adversas a pesar que el laboratorio se encuentra inscrito al Programa Nacional de Farmacovigilancia desde abril de 2015, por lo cual no se cuenta con evidencia de la efectividad

de las actividades de Farmacovigilancia de rutina para la monitorización de riesgos, como la oclusión vascular.

Sobre el plan de gestión de riesgos, deben incluir las medidas educativas para los profesionales de la salud y las medidas adicionales de farmacovigilancia que incluyan planeación de Programa de pacientes de mediana intensidad para monitorización de los riesgos.

3.1.1.3. XADAGO 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA XADAGO 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA

Expediente : 20123301
Radicado : 2017019314 / 2017092200
Fecha : 30/06/2017
Interesado : Zambon Colombia S.A
Fabricante : Catalent Germany Schorndorf GmbH

Composición:

Cada Tableta recubierta con película contiene 50mg de Safinamida

Cada Tableta recubierta con película contiene 100 mg de Safinamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas con película

Indicaciones: Xadago está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento simultáneo con otros inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO).

Tratamiento simultáneo con petidina

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. Uso en pacientes con albinismo, degeneración retiniana, uveítis, retinopatía hereditaria o retinopatía diabética proliferativa grave

Precauciones y advertencias: Advertencia general

En general, Xadago puede utilizarse con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) a la menor dosis eficaz. Sin embargo, deben vigilarse los síntomas serotoninérgicos. En concreto, debe evitarse el uso simultáneo de Xadago con fluoxetina o fluvoxamina. Si el tratamiento simultáneo es necesario,

estos medicamentos deben utilizarse en dosis bajas. Debe haber transcurrido un periodo de reposo farmacológico de los ISRS administrados previamente correspondiente a cinco semividas antes de empezar el tratamiento con Xadago.

Debe haber transcurrido un mínimo de 7 días entre la interrupción de Xadago y el inicio del tratamiento con los inhibidores de la MAO o petidina

Insuficiencia hepática

Se debe iniciar con cautela el tratamiento con Xadago en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Si la insuficiencia hepática del paciente progresa de moderada a grave, se debe detener el tratamiento con Xadago.

Posibilidad de degeneración retiniana en pacientes con presencia o historial previo de trastorno retiniano

Xadago no debe administrarse a pacientes con un historial oftalmológico que pueda aumentar el riesgo potencial de efectos para la retina (por ejemplo, pacientes albinos, antecedentes familiares de trastorno retiniano hereditario, retinitis pigmentaria, cualquier retinopatía activa o uveítis).

Trastornos del control de impulsos (TCI)

Los trastornos del control de impulsos se pueden presentar en pacientes que están recibiendo tratamiento con agonistas dopaminérgicos y/o tratamientos dopaminérgicos. En algunos informes sobre TCI, se ha observado también con el uso de inhibidores de la MAO. El tratamiento con safinamida no se ha asociado a ningún incremento en la aparición de TCI.

Se debe informar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los síntomas conductuales de los TCI que se han observado en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la MAO, incluidos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo, y de compras y gastos compulsivos.

Efectos secundarios dopaminérgicos

La safinamida como complemento de la levodopa puede potenciar los efectos secundarios de la levodopa y puede agudizar la disquinesia previa, lo cual puede hacer necesario una disminución de la levodopa. Este efecto no se observó cuando se utilizó la safinamida como complemento de agonistas de los receptores de la dopamina en los pacientes con EP en fase inicial

Reacciones adversas: Se sabe que con el uso simultáneo de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos e inhibidores de la MAO se producen reacciones adversas graves, como crisis hipertensivas (hipertensión arterial, síncope), síndrome maligno por neurolepticos (confusión, sudoración, hipertonía, hipertermia y aumento del nivel de creatina-cinasa), síndrome serotoninico (confusión, hipertensión, rigidez muscular, alucinaciones) e hipotensión. Con los inhibidores de la MAO, se han notificado interacciones farmacológicas con el uso simultáneo de medicamentos simpatomiméticos.

Trastornos del control de impulsos: la ludopatía, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras y los gastos compulsivos, la hiperfagia y comer compulsivamente pueden manifestarse en los pacientes a los que se les está administrando un tratamiento con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas al medicamento La discinesia fue la reacción adversa más frecuente notificada en los pacientes que recibieron tratamiento con safinamida junto con L-dopa sola o en combinación con otros tratamientos antiparkinsonianos. La discinesia se produjo en las fases tempranas del tratamiento. Se notificó como "grave", lo que llevó a la interrupción del tratamiento en unos cuantos pacientes (1,5 % aproximadamente). No requirió la reducción de la dosis en ningún paciente.

Interacciones: Interacciones farmacodinámicas in vivo e in vitro
Inhibidores de la MAO y petidina

Xadago no debe administrarse con otros inhibidores de la MAO (incluidos moclobemida), ya que puede producirse una inhibición no selectiva de la MAO que puede derivar en una crisis hipertensiva

Se han descrito reacciones adversas graves derivadas del uso simultáneo de petidina e inhibidores dla MAO. Dado que puede ser un efecto de clase, la administración simultánea de Xadago y petidina

Se han descrito interacciones de medicamentos derivadas del uso simultáneo de inhibidores de la MAO y medicamentos simpatomiméticos. En vista de la actividad inhibidora de la MAO de safinamida, la administración simultánea de Xadago con simpatomiméticos, como los presentes en descongestivos nasales y orales o medicamentos para el resfriado que contienen efedrina o pseudoefedrina debe realizarse con precaución

Dextrometorfano

Se han descrito interacciones de medicamentos derivadas del uso simultáneo de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. En vista de la actividad

inhibidora de la MAO de safinamida, no se recomienda la administración simultánea de Xadago con dextrometorfano. Si el tratamiento simultáneo es necesario, debe utilizarse con precaución.

Antidepresivos

Se debe evitar el uso simultáneo de Xadago con fluoxetina o fluvoxamina. Esta precaución se basa en la rara aparición de reacciones adversas graves (por ejemplo, síndrome serotoninico), que se han producido al utilizar ISRS y dextrometorfano con inhibidores de la MAO. Si el uso simultáneo de estos medicamentos es necesario, debe realizarse con la dosis mínima efectiva.

Antes de iniciar el tratamiento con Xadago, se debe considerar un periodo de reposo farmacológico correspondiente a 5 semividas del ISRS.

Se han descrito reacciones adversas graves derivadas del uso simultáneo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos e inhibidores de la MAO (ver la sección 4.4). En vista de la actividad inhibidora reversible y selectiva de la MAO tipo B de safinamida, se pueden administrar antidepresivos, pero a las dosis mínimas necesarias.

Interacciones entre la safinamida y la tiramina

Los resultados de tres estudios que supusieron un reto, un estudio con tiramina intravenosa y dos estudios con tiramina oral a corto plazo, junto con los resultados del control de la tensión arterial posprandial en el domicilio de pacientes con EP, no detectaron ninguna elevación clínicamente importante de la tensión arterial. Tres estudios terapéuticos realizados en pacientes con EP sin restricción de tiramina tampoco detectaron ninguna evidencia de potenciación de tiramina. Por lo tanto, Xadago puede utilizarse con seguridad y sin ninguna restricción con respecto a la dieta con tiramina.

Interacciones entre la safinamida y la tiramina

Los resultados de tres estudios que supusieron un reto, un estudio con tiramina intravenosa y dos estudios con tiramina oral a corto plazo, junto con los resultados del control de la tensión arterial posprandial en el domicilio de pacientes con EP, no detectaron ninguna elevación clínicamente importante de la tensión arterial. Tres estudios terapéuticos realizados en pacientes con EP sin restricción de tiramina tampoco detectaron ninguna evidencia de potenciación de tiramina. Por lo tanto, Xadago puede utilizarse con seguridad y sin ninguna restricción con respecto a la dieta con tiramina.

Interacciones farmacocinéticas in vivo e in vitro

No se produjeron efectos en la depuración de safinamida en pacientes con enfermedad de Parkinson que recibieron safinamida como complemento a la levodopa crónica o los agonistas dopaminérgicos.

El tratamiento de safinamida no modificó el perfil farmacocinético de la levodopa en combinación con otros medicamentos.

En un estudio de interacción farmacológica in vivo realizado con ketoconazol, no se indicó ningún efecto clínicamente significativo en los niveles de safinamida. Los estudios realizados en humanos de evaluación de interacción de la safinamida con sustratos de CYP1A2 y CYP3A4 (cafeína y midazolam), no indicaron ningún efecto clínicamente significativo en el perfil farmacocinético de safinamida. Esto concuerda con los resultados de las pruebas in vitro, en las que no se observó inhibición ni producción significativa del CYP. Se demostró que las enzimas del CYP juegan un papel poco importante en la biotransformación de la safinamida. Safinamida puede inhibir transitoriamente la BCPR in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacciones medicamentosas con diclofenaco en humanos, no se observaron interacciones significativas. Por lo tanto, no son necesarias precauciones cuando se administra safinamida con otros medicamentos sustratos de la BCPR (por ejemplo, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacino, metotrexato, topotecán, diclofenaco o gliburida).

La safinamida se elimina casi exclusivamente mediante el metabolismo, en su mayoría debido a amidasas de alta capacidad que aún no se han caracterizado. La safinamida se elimina sobre todo a través de la orina. En los microsomas hepáticos humanos (MHH), parece que el CYP3A4 cataliza el paso de N-desalquilación, ya que el ketoconazol inhibió la depuración de safinamida en los MHH en un 90 %. En la actualidad no se conocen medicamentos comerciales que provoquen interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de la inhibición o la producción de enzimas de las amidasas.

Safinamida inhibe la OCT1 in vitro a concentraciones clínicamente relevantes en vena porta. Así pues, se debe tener precaución cuando safinamida se administra de forma conjunta con medicamentos que son sustratos de la OCT1 y tienen una T máx similar a safinamida (2 horas) (p.e., metformina, aciclovir, ganciclovir) ya que, como consecuencia, la exposición a dichas sustancias puede verse incrementada.

El metabolito NW-1153 es un sustrato de OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Los medicamentos inhibidores de OAT3 administrados simultáneamente con safinamida pueden reducir la depuración de NW-1153 y, por tanto, aumentar la exposición sistémica. La exposición sistémica de NW 1153 es baja (1/10 de safinamida original). Es muy probable que este crecimiento no tenga

relevancia clínica, dado que NW 1153, el primer producto de la vía metabólica, se transforma posteriormente en metabolitos secundarios y terciarios.

Vía de administración: Vía oral.

Xadago debe tomarse con agua.

Xadago puede tomarse con o sin alimentos

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento con Xadago debe iniciarse con 50 mg diarios. Esta dosis se puede incrementar a 100 mg/día en función de las necesidades clínicas del paciente.

Si se olvida de tomar una dosis, se debe tomar la siguiente dosis al día siguiente a la hora habitual.

Personas de edad avanzada

No es necesario modificar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Existe una experiencia limitada en la administración de safinamida en pacientes de más de 75 años.

Insuficiencia hepática

El uso de Xadago está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada se recomienda la dosis más baja de 50 mg/día. Si la insuficiencia hepática del paciente progresa de moderada a grave, se debe detener el tratamiento con Xadago

Insuficiencia renal

No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017008133 emitido mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.1.2., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la

referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Versión 1, Feb2015
- IPP versión 1 Sept2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora teniendo en cuenta que el interesado aportó datos de eficacia y seguridad, recomienda aprobar el producto de la referencia únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada Tableta recubierta con película contiene 50mg de Safinamida
Cada Tableta recubierta con película contiene 100 mg de Safinamida

Forma farmacéutica: Tabletas recubiertas con película

Indicaciones: Xadago está indicado como alternativo en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Parkinson idiopática como tratamiento complementario a una dosis estable de levodopa sola o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos, en pacientes en fase media o avanzada con fluctuaciones.

No se recomienda en monoterapia. No hay estudios clínicos que demuestren ventaja terapéutica del producto frente a otros coadyuvantes disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tratamiento simultáneo con otros inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO).

Tratamiento simultáneo con petidina

Uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. Uso en pacientes con albinismo, degeneración retiniana, uveítis, retinopatía hereditaria o retinopatía diabética proliferativa grave

Precauciones y advertencias: Advertencia general

En general, Xadago puede utilizarse con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) a la menor dosis eficaz. Sin embargo, deben vigilarse los síntomas serotoninérgicos. En concreto, debe evitarse el

uso simultáneo de Xadago con fluoxetina o fluvoxamina. Si el tratamiento simultáneo es necesario, estos medicamentos deben utilizarse en dosis bajas. Debe haber transcurrido un periodo de reposo farmacológico de los ISRS administrados previamente correspondiente a cinco semividas antes de empezar el tratamiento con Xadago.

Debe haber transcurrido un mínimo de 7 días entre la interrupción de Xadago y el inicio del tratamiento con los inhibidores de la MAO o petidina

Insuficiencia hepática

Se debe iniciar con cautela el tratamiento con Xadago en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Si la insuficiencia hepática del paciente progresa de moderada a grave, se debe detener el tratamiento con Xadago.

Posibilidad de degeneración retiniana en pacientes con presencia o historial previo de trastorno retiniano

Xadago no debe administrarse a pacientes con un historial oftalmológico que pueda aumentar el riesgo potencial de efectos para la retina (por ejemplo, pacientes albinos, antecedentes familiares de trastorno retiniano hereditario, retinitis pigmentaria, cualquier retinopatía activa o uveítis).

Trastornos del control de impulsos (TCI)

Los trastornos del control de impulsos se pueden presentar en pacientes que están recibiendo tratamiento con agonistas dopaminérgicos y/o tratamientos dopaminérgicos. En algunos informes sobre TCI, se ha observado también con el uso de inhibidores de la MAO. El tratamiento con safinamida no se ha asociado a ningún incremento en la aparición de TCI.

Se debe informar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los síntomas conductuales de los TCI que se han observado en los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la MAO, incluidos casos de compulsión, pensamientos obsesivos, ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, comportamiento impulsivo, y de compras y gastos compulsivos.

Efectos secundarios dopaminérgicos

La safinamida como complemento de la levodopa puede potenciar los efectos secundarios de la levodopa y puede agudizar la disquinesia previa, lo cual puede hacer necesario una disminución de la levodopa. Este efecto no se observó cuando se utilizó la safinamida como complemento de

agonistas de los receptores de la dopamina en los pacientes con EP en fase inicial

Reacciones adversas: Se sabe que con el uso simultáneo de ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos/tetracíclicos e inhibidores de la MAO se producen reacciones adversas graves, como crisis hipertensivas (hipertensión arterial, síncope), síndrome maligno por neurolépticos (confusión, sudoración, hipertonía, hipertermia y aumento del nivel de creatina-cinasa), síndrome serotoninico (confusión, hipertensión, rigidez muscular, alucinaciones) e hipotensión. Con los inhibidores de la MAO, se han notificado interacciones farmacológicas con el uso simultáneo de medicamentos simpatomiméticos.

Trastornos del control de impulsos: la ludopatía, el aumento de la libido, la hipersexualidad, las compras y los gastos compulsivos, la hiperfagia y comer compulsivamente pueden manifestarse en los pacientes a los que se les está administrando un tratamiento con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas al medicamento La discinesia fue la reacción adversa más frecuente notificada en los pacientes que recibieron tratamiento con safinamida junto con L-dopa sola o en combinación con otros tratamientos antiparkinsonianos. La discinesia se produjo en las fases tempranas del tratamiento. Se notificó como “grave”, lo que llevó a la interrupción del tratamiento en unos cuantos pacientes (1,5 % aproximadamente). No requirió la reducción de la dosis en ningún paciente.

Interacciones: Interacciones farmacodinámicas in vivo e in vitro
Inhibidores de la MAO y petidina

Xadago no debe administrarse con otros inhibidores de la MAO (incluidos moclobemida), ya que puede producirse una inhibición no selectiva de la MAO que puede derivar en una crisis hipertensiva

Se han descrito reacciones adversas graves derivadas del uso simultáneo de petidina e inhibidores de la MAO. Dado que puede ser un efecto de clase, la administración simultánea de Xadago y petidina

Se han descrito interacciones de medicamentos derivadas del uso simultáneo de inhibidores de la MAO y medicamentos simpatomiméticos. En vista de la actividad inhibidora de la MAO de safinamida, la administración simultánea de Xadago con simpatomiméticos, como los presentes en descongestivos nasales y orales o medicamentos para el resfriado que contienen efedrina o pseudoefedrina debe realizarse con precaución

Dextrometorfano

Se han descrito interacciones de medicamentos derivadas del uso simultáneo de dextrometorfano e inhibidores de la MAO no selectivos. En vista de la actividad inhibidora de la MAO de safinamida, no se recomienda la administración simultánea de Xadago con dextrometorfano. Si el tratamiento simultáneo es necesario, debe utilizarse con precaución.

Antidepresivos

Se debe evitar el uso simultáneo de Xadago con fluoxetina o fluvoxamina. Esta precaución se basa en la rara aparición de reacciones adversas graves (por ejemplo, síndrome serotoninico), que se han producido al utilizar ISRS y dextrometorfano con inhibidores de la MAO. Si el uso simultáneo de estos medicamentos es necesario, debe realizarse con la dosis mínima efectiva.

Antes de iniciar el tratamiento con Xadago, se debe considerar un periodo de reposo farmacológico correspondiente a 5 semividas del ISRS.

Se han descrito reacciones adversas graves derivadas del uso simultáneo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos o tetracíclicos e inhibidores de la MAO. En vista de la actividad inhibidora reversible y selectiva de la MAO tipo B de safinamida, se pueden administrar antidepresivos, pero a las dosis mínimas necesarias.

Interacciones entre la safinamida y la tiramina

Los resultados de tres estudios que supusieron un reto, un estudio con tiramina intravenosa y dos estudios con tiramina oral a corto plazo, junto con los resultados del control de la tensión arterial posprandial en el domicilio de pacientes con EP, no detectaron ninguna elevación clínicamente importante de la tensión arterial. Tres estudios terapéuticos realizados en pacientes con EP sin restricción de tiramina tampoco detectaron ninguna evidencia de potenciación de tiramina. Por lo tanto, Xadago puede utilizarse con seguridad y sin ninguna restricción con respecto a la dieta con tiramina.

Interacciones entre la safinamida y la tiramina

Los resultados de tres estudios que supusieron un reto, un estudio con tiramina intravenosa y dos estudios con tiramina oral a corto plazo, junto con los resultados del control de la tensión arterial posprandial en el domicilio de pacientes con EP, no detectaron ninguna elevación clínicamente importante de la tensión arterial. Tres estudios terapéuticos realizados en pacientes con EP sin restricción de tiramina tampoco

detectaron ninguna evidencia de potenciación de tiramina. Por lo tanto, Xadago puede utilizarse con seguridad y sin ninguna restricción con respecto a la dieta con tiramina.

Interacciones farmacocinéticas in vivo e in vitro

No se produjeron efectos en la depuración de safinamida en pacientes con enfermedad de Parkinson que recibieron safinamida como complemento a la levodopa crónica o los agonistas dopaminérgicos.

El tratamiento de safinamida no modificó el perfil farmacocinético de la levodopa en combinación con otros medicamentos.

En un estudio de interacción farmacológica in vivo realizado con ketoconazol, no se indicó ningún efecto clínicamente significativo en los niveles de safinamida. Los estudios realizados en humanos de evaluación de interacción de la safinamida con sustratos de CYP1A2 y CYP3A4 (cafeína y midazolam), no indicaron ningún efecto clínicamente significativo en el perfil farmacocinético de safinamida. Esto concuerda con los resultados de las pruebas in vitro, en las que no se observó inhibición ni producción significativa del CYP. Se demostró que las enzimas del CYP juegan un papel poco importante en la biotransformación de la safinamida. Safinamida puede inhibir transitoriamente la BCPR in vitro. Sin embargo, en un estudio de interacciones medicamentosas con diclofenaco en humanos, no se observaron interacciones significativas. Por lo tanto, no son necesarias precauciones cuando se administra safinamida con otros medicamentos sustratos de la BCPR (por ejemplo, pitavastatina, pravastatina, ciprofloxacino, metotrexato, topotecán, diclofenaco o gliburida).

La safinamida se elimina casi exclusivamente mediante el metabolismo, en su mayoría debido a amidasas de alta capacidad que aún no se han caracterizado. La safinamida se elimina sobre todo a través de la orina. En los microsomas hepáticos humanos (MHH), parece que el CYP3A4 cataliza el paso de N-desalquilación, ya que el ketoconazol inhibió la depuración de safinamida en los MHH en un 90 %. En la actualidad no se conocen medicamentos comerciales que provoquen interacciones farmacológicas clínicamente significativas a través de la inhibición o la producción de enzimas de las amidasas.

Safinamida inhibe la OCT1 in vitro a concentraciones clínicamente relevantes en vena porta. Así pues, se debe tener precaución cuando safinamida se administra de forma conjunta con medicamentos que son sustratos de la OCT1 y tienen una T_{máx} similar a safinamida (2 horas) (p.e.

metformina, aciclovir, ganciclovir) ya que, como consecuencia, la exposición a dichas sustancias puede verse incrementada.

El metabolito NW-1153 es un sustrato de OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Los medicamentos inhibidores de OAT3 administrados simultáneamente con safinamida pueden reducir la depuración de NW-1153 y, por tanto, aumentar la exposición sistémica. La exposición sistémica de NW 1153 es baja (1/10 de safinamida original). Es muy probable que este crecimiento no tenga relevancia clínica, dado que NW 1153, el primer producto de la vía metabólica, se transforma posteriormente en metabolitos secundarios y terciarios.

Vía de administración: Vía oral.
Xadago debe tomarse con agua.
Xadago puede tomarse con o sin alimentos

Dosificación y Grupo etario: El tratamiento con Xadago debe iniciarse con 50 mg diarios. Esta dosis se puede incrementar a 100 mg/día en función de las necesidades clínicas del paciente.

Si se olvida de tomar una dosis, se debe tomar la siguiente dosis al día siguiente a la hora habitual.

Personas de edad avanzada
No es necesario modificar la dosis en pacientes de edad avanzada.
Existe una experiencia limitada en la administración de safinamida en pacientes de más de 75 años.

Insuficiencia hepática
El uso de Xadago está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Para pacientes con insuficiencia hepática moderada se recomienda la dosis más baja de 50 mg/día. Si la insuficiencia hepática del paciente progresa de moderada a grave, se debe detener el tratamiento con Xadago

Insuficiencia renal
No es necesario modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la safinamida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.13.0.0.N10

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 Safinamida es una nueva entidad química y el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

Asímismo, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir ya que no se ajusta al presente concepto.

En lo referente al plan de gestión de riesgos la sala considera que debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, incluyendo las medidas educativas para los profesionales de la salud y la planeación de Programa de pacientes de baja intensidad para monitorización de los riesgos identificados y potenciales.

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

**3.1.1.4. STRENSIQ 40 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE
STRENSIQ 100 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20106677
Radicado : 2016030931 / 2016136575 / 2017090852
Fecha : 28/06/2017
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.A.S.

Fabricante : Ajinomoto Althea Inc.

Composición:

Cada mL de solución contiene 40 mg de asfotasa alfa
Cada mL de solución contiene 100 mg de asfotasa alfa

Forma farmacéutica: Solución inyectable

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2017015304 de 20 de Abril de 2017, con el fin de que se revoque el ítem de indicaciones modificado y requisito de demostración de diagnóstico genético.

Adicionalmente que se apruebe el rubro de indicaciones: “Strensiq está indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes con hipofosfatasa de inicio pediátrico para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad”, tal como ha sido aprobado por las agencias sanitarias de EUA, Europa, Suiza, Australia, Japón y Canada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, teniendo en cuenta que los estudios aportados se realizaron fundamentalmente en menores de 12 años y el número de sujetos participantes en edades superiores es insuficiente, no es viable concluir acerca de la seguridad y eficacia en estos grupos de edad, por lo tanto las indicaciones deben quedar únicamente así y no como se encuentran en el Acta No. 03 de 2017, numeral 3.1.1.12.:

Indicaciones: Strensiq (asfotasa alfa) está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético. Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes pediátricos con enfermedades metabólicas y se debe realizar un seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta.

La Sala recuerda al interesado que la evaluación de medicamentos es un proceso dinámico y permanente, por lo tanto el Invima en su función de proteger la salud de los colombianos de los riesgos asociados al uso de los medicamentos, puede modificar las condiciones de aprobación de un producto para su comercialización en el país con base en la evaluación de seguridad y eficacia de acuerdo al estado del arte, incluso de ser necesario la cancelación del registro sanitario.

3.1.1.5. MEDIAVEN®

Expediente : 20119256
Radicado : 2016167618 / 2017082390
Fecha : 12/06/2017
Interesado : Ongreso Colombia S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 30 mg de naftazona

Forma farmacéutica: Comprimido Recubierto

Indicaciones: Tratamiento de los síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica y linfática. Incluyendo condición prevaricosa (piernas pesadas, edema de tobillo intermitente, calambres nocturnos en las piernas, etc.) los requisitos relacionados con el síndrome post-trombótico (venas varicosas dolorosas) y el malestar que ocurre en las piernas en las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes

Precauciones y advertencias: Naftazona debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave y en pacientes con insuficiencia renal ya que la farmacocinética no ha sido estudiada ampliamente en pacientes con enfermedad hepática y renal.

Reacciones adversas: Los eventos adversos más comunes son gastrointestinales. Trastornos gastrointestinales se observaron en aproximadamente el 3,5% de los pacientes.

Resumen tabulado de las reacciones adversas.

Fuente de datos para el perfil de efectos indeseables es a partir de datos de ensayos clínicos y estudios observacionales era post-comercialización.

Efectos Muy común

≥ 1/10 común

≥ 1/100 a < 1/10 Poco común

≥ 1/1,000 a < 1/100 Raro

≥ 1/10,000 a < 1/1,000 Muy raro

< 1/10,000 No conocida

Desordenes psiquiátricos

Somnolencia+

Desordenes del sistema nervioso

Dolor de cabeza, mareos.

Desordenes gastrointestinales
gastrointestinal no especificado.

Dolor

epigástrico,

trastornos

Nauseas++

+ Reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y sólo se produjo en un grado superior en el grupo del placebo.

++ Sólo se informó en un estudio observacional post-comercialización y no en el programa de ensayos clínicos. Las náuseas pueden ser incluidas en conjunto con molestias gastrointestinales

Interacciones: No se conocen interacciones

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo Etario: Mediaven 30 mg debe administrarse una vez al día, preferiblemente al medio día.

Está indicado en adultos, no está indicado el uso de niños menores de 18 años

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017006515 emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017082390
- Prospecto información para el paciente allegado mediante radicado No. 2017082390

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.1.6., por cuanto no allega estudios clínicos de calidad que demuestren la utilidad del producto en la indicación solicitada por lo tanto la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones

y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

**3.1.1.6. SUPECT 100 mg CÁPSULAS
SUPECT 200 mg CÁPSULAS**

Expediente : 20115032
Radicado : 2016130774/2017065494
Fecha : 12/05/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : IL-YANG BioPharm

Composición:

- Supect 100mg Cápsulas: Cada cápsula contiene 106.8 mg de Radotinib hidrocloreto (100 mg como Radotinib).
- Supect 200 mg Cápsulas: Cada cápsula contiene 213.6 mg de Radotinib hidrocloreto (200 mg como Radotinib)

Forma Farmacéutica: Cápsula

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:

Administrar con cuidado en los siguientes pacientes:

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 msec), y entre ellos, 2 pacientes mostraron aumento del QTcF ≥ 60 msec con un QTcF ≥ 480 msec. 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 msec 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 TorsadedePointes.

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.

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 cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa)). Se recomienda obtener ECGs al inicio, y los ECGs deben medirse en caso de un signo clínico

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.

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.

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.

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.

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:

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 descontinuaron la administración debido a eventos adversos sin relación causal con el medicamento.

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 la 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

inducidores 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-arrítmicos y otros medicamentos propensos a prolongar el intervalo QT

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

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 400mg 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.

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

Neutropenia y trombocitopenia:

Tabla 1. Ajustes de dosis para neutropenia y trombocitopenia:

1. Detener Supect y monitorear el conteo sanguíneo	



ANC* $<1 \times 10^9/L$ y/o conteo de plaquetas $<50 \times 10^9/L$	2. Reiniciar en un plazo de 2 semanas con una dosis anterior si ANC $> 1 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $>50 \times 10^9/L$. 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 recurre 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 recurre repetitivamente). 4. Si los conteos sanguíneos permanecen bajos durante más de 6 semanas, considerar la discontinuación del tratamiento.
--	---

* ANC = Conteo Absoluto de Neutrófilos

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 anormalidad 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.

Vía de Administración: Oral

Condición de Venta: Venta con formula medica

Solicitud:

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos respuesta al Auto No. 2017004548 emitido de acuerdo al concepto del acta No. 27 de 2016 numeral 3.1.1.6., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación Farmacológica del nuevo producto
- Inserto Versión 3.3 actualización 2015-03-13 (Folio 52-77)
- Información Para Prescribir Versión 3.3 actualización 2015-03-13 (Folio 25-50)
- Inclusión en Normas Farmacológicas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.1.6., puesto que el interesado no presento información clínica que permitiera establecer el beneficio para la subpoblación de pacientes intolerantes o no respondedores al imatinib la Sala recomienda negar el producto de la referencia

**3.1.1.7. CILTEN 5mg
CILTEN 10mg
CILTEN 20mg**

Expediente : 20125577
Radicado : 2017046798
Fecha : 05/04/2017
Interesado : Laboratorio Lafrancol S.A.S
Fabricante : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.

Composición:

Cada Tableta contiene 5 mg de Cilnidipino.
Cada Tableta contiene 10 mg de Cilnidipino.
Cada Tableta contiene 20 mg de Cilnidipino

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: Antihipertensivo.

Contraindicaciones: Shock cardiogénico; infarto miocárdico reciente o angina inestable; estenosis aórtica severa

Precauciones y Advertencias: Hipotensión, bajo gasto cardíaco, falla cardíaca. La suspensión súbita puede exacerbar angina. Se debe descontinuar el tratamiento en pacientes que experimentan dolor precordial después de la administración del cilnidipino. Embarazo y lactancia, ya que no existen estudios suficientes en esta población. Pueden aparecer valores espectrofotométricos urinarios falsamente elevados de ácido vanililmandélico

Reacciones adversas: Mareo; rubor; cefalea; hipotensión; edema periférico; taquicardia; palpitaciones; Trastornos gastrointestinales; poliuria; letargo; depresión; dolor precordial; Isquemia cerebral o miocárdica; erupciones; fiebre; función hepática anormal; Hiperplasia gingival; mialgia; temblor.

Interacciones: Otros antihipertensivos; aldesleukin; la administración concomitante con antipsicóticos puede causar hipotensión; se puede modificar la respuesta a la glucosa y la insulina; quinidina; carbamazepina; fenitoina; rifampicina; cimetidina; eritromicina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario: 5 o 10 mg una vez al día. Incrementar, si es necesario hasta 20 mg una vez al día

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica para los productos de la referencia.

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 de mayor casuística y estudios de bioequivalencia por cuanto lo presentado no permite hacer una evaluación adecuada tratándose de un medicamento nuevo. Así mismo, el interesado debe allegar información preclínica resumida incluyendo los datos de toxicidad e información poscomercialización del producto de la referencia.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe adjuntar plan de gestión del riesgo según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica de molécula nueva para medicamentos de síntesis -SEMNNIMB.

3.1.2 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1. CISPLATINO 50 mg/100 mL

Expediente : 20013777
Radicado : 2016185068 / 2017086228
Fecha : 20/06/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada vial con 100mL contiene 50mg de Cisplatino

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de cáncer testicular, cáncer metastásico de ovario. Cáncer avanzado de vejiga.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, daño renal o auditivo, depresión de la médula ósea, embarazo durante el tratamiento deben realizarse análisis periódicos de la función sanguínea.

Solicitud:

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Adicionalmente presenta alcance al radicado con el fin de allegar literatura médica del uso efectivo y seguro del cisplatino en el tratamiento de melanomas malignos y osteosarcoma.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de cáncer testicular, cáncer metastático de ovario. Cáncer avanzado de vejiga, melanoma maligno y osteosarcoma.

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

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de cáncer testicular, cáncer metastático de ovario. Cáncer avanzado de vejiga, melanoma maligno y osteosarcoma.

3.1.2.2. ZOCOR® 20mg ZOCOR® 40mg TABLETAS RECUBIERTAS ZOCOR® 80mg TABLETA RECUBIERTA

Expediente : 19919670 / 230074 / 19901441
Radicado : 2017086951 / 2017086953 / 2017086956
Fecha : 21/06/2017
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Simvastatina
Cada tableta recubierta contiene 40 mg de Simvastatina
Cada tableta recubierta contiene 80 mg de Simvastatina

Forma farmacéutica: Tabletas Recubiertas

Indicaciones:

1.1. Pacientes con hiperlipidemia:

- zocor® está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir c-total elevado, c-ldl, tg y las apolipoproteínas b (apo b) y para aumentar c-hdl en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo iia de fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo iia de fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. zocor® por lo tanto disminuye la proporción c-ldl/c-hdl y el c-total/c-hdl.

zocor® está indicado en el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo iii de fredrickson)

- zocor® también está indicado como coadyuvante a la dieta ya otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (hohf) para disminuir el c-total elevado, c-ldl y apo b.

1.2 pacientes pediátricos con colesterolemia familiar heterocigota

- zocor® está indicado como coadyuvante en la dieta para la reducción del c-total, ldl-c, tg y niveles de apo b en niños adolescentes y niñas quienes son al menos un año post-menárquicas, entre 10 - 17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (hefh).

1.3 pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía coronaria ya existente.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de esta preparación. Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicadas de las transaminasas séricas. Embarazo y lactancia. Administración concomitante de inhibidores potentes del cyp3a4 (p.ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa de hiv, boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona, y medicamentos que contengan cobicistat). La administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina, o danazol. Niños menores de 10 años.

El interesado solicita a 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 dosificación
Modificación de indicaciones
Modificación de precauciones y advertencias
Modificación de interacciones

Inserto versión 04-2017
Información para prescribir versión 04-2017

Nueva dosificación:

¿Cómo debo tomar Zocor®?

Su médico ha prescrito su dosis de Zocor®. Tome Zocor® exactamente como su médico le ha dicho que lo haga. Para adultos, la dosis de inicio usual es de 20 o 40 mg al día, administrado como una dosis única en la noche. La dosis de 80 mg al día, administrado como una dosis única en la noche, es empleada únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que ya lo vienen utilizando (en aquellos con alto riesgo de problemas de enfermedades del corazón que no han alcanzado su objetivo de colesterol en dosis más bajas) siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Para niños (10-17 años de edad), la dosis de inicio usual recomendada es de 10 mg al día en la noche. La dosis máxima recomendada es de 40 mg al día.

Su médico puede prescribir dosis más bajas, particularmente si usted está tomando ciertos medicamentos enumerados arriba o tiene ciertas condiciones renales. Continúe tomando Zocor® a menos que su médico le diga que pare. Si usted deja de tomar Zocor®, su colesterol puede volver a elevarse.

Nuevas indicaciones:

1. pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria o con cardiopatía coronaria ya existente

en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (con o sin hiperlipidemia), por ejemplo, pacientes con diabetes, antecedentes de accidente vascular cerebral u otras enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica o con cardiopatía coronaria, zocor® está indicado para:

- reducir el riesgo de muerte al reducir la mortalidad por cardiopatía coronaria;
- reducir el riesgo de eventos vasculares mayores (compuestos por infarto del miocardio no fatal, mortalidad por cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, o procedimientos de revascularización);
- reducir el riesgo de eventos coronarios mayores (compuestos por infarto del miocardio no fatal o mortalidad por cardiopatía coronaria);

- reducir el riesgo de accidente vascular cerebral;
- reducir la necesidad de someterse a un procedimiento de revascularización coronaria (incluyendo injerto de derivación coronaria y angioplastia coronaria transluminal percutánea);
- reducir la necesidad de procedimientos de revascularización periférica y otros procedimientos de revascularización no coronaria;
- reducir el riesgo de hospitalización por angina de pecho.

en pacientes con diabetes, zocor® reduce el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares periféricas (compuestas por procedimientos de revascularización periféricas, amputación de miembros inferiores o úlceras en las piernas).

en pacientes hipercolesterolémicos con cardiopatía coronaria, zocor® retarda la progresión de la aterosclerosis coronaria, incluyendo la reducción del desarrollo de nuevas lesiones y oclusiones totales nuevas.

2. pacientes con hiperlipidemia

• zocor® está indicado como coadyuvante de la dieta para reducir c-total elevado, c-ldl, tg, y las apolipoproteínas b (apo b) y para aumentar c-hdl en pacientes con hipercolesterolemia primaria, incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigota (tipo iia de fredrickson), o hiperlipidemia combinada (mixta) (tipo iib de fredrickson), cuando la respuesta a la dieta u otras medidas no farmacológicas son inadecuadas. zocor® por lo tanto disminuye la proporción c-ldl/c-hdl y el c-total/c-hdl.

• zocor® está indicado en el tratamiento de pacientes con disbetalipoproteinemia primaria (hiperlipidemia tipo iii de fredrickson).

• zocor® también está indicado como coadyuvante a la dieta y a otras medidas no dietéticas en el tratamiento de pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigótica (hohf) para disminuir el c-total elevado, c-ldl y apo b.

3. pacientes pediátricos con hipercolesterolemia familiar heterocigota

zocor® está indicado como adyuvante en la dieta para la reducción del c-total, ldl-c, tg y niveles de apo b en niños adolescentes y niñas quienes son al menos un año post-menárquicas, entre 10-17 años de edad, con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (hefh).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Precauciones

La dosis de 80 mg se debe utilizar únicamente para la continuación de tratamiento de pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía.

Miopatía/Rabdomiólisis

La simvastatina, como otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ocasionalmente causan miopatía, la cual se manifiesta como dolor muscular, hiperestesia o debilidad asociados con aumento de la creatinina quinasa (CK) (más de diez veces el límite superior normal [LSN]). La miopatía algunas veces se presenta como rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobulinuria, y rara vez han ocurrido fallecimientos. El riesgo de miopatía puede incrementar con niveles elevados de actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa en plasma.

(Por ejemplo, niveles plasmáticos elevados de simvastatina y simvastatina ácida), los cuales podrían deberse en parte, a interacciones de medicamentos que interfieren con el metabolismo de la simvastatina y/o las vías de transportadoras. Entre los factores de predisposición para miopatía se incluye edad avanzada (≥ 65 años), género femenino, hipotiroidismo incontrolado y daño renal.

Al igual que con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el riesgo de miopatía/rabdomiólisis está relacionado con la dosis. En la base de datos de estudios clínicos en los cuales 41.413 pacientes fueron tratados con ZOCOR®, 24.747 (aproximadamente el 60%) de quienes fueron incluidos en estudios con una mediana de seguimiento de al menos 4 años, la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 0,03%, 0,08% y 0,61% a 20, 40 y 80 mg/día, respectivamente. En estos estudios, los pacientes fueron cuidadosamente vigilados y algunos productos medicinales con interacción fueron excluidos.

En un estudio clínico en el cual pacientes con historia de infarto de miocardio fueron tratados con 80 mg/día de Zocor® (media de seguimiento de 6,7 años), la incidencia de miopatía fue de aproximadamente 1,0% frente al 0,02% para pacientes con 20 mg/día. Aproximadamente la mitad de estos casos de miopatía se produjeron durante el primer año de tratamiento. La incidencia de miopatía durante cada año subsecuente de tratamiento fue de aproximadamente 0,1%.

El riesgo de miopatía es mayor en pacientes tratados con 80 mg de simvastatina si se compara con otras terapias basadas en estatinas con similar eficacia en la reducción del LDL-C. Por lo tanto, la dosis de 80 mg de Zocor® solo debe

utilizarse en pacientes que la estén recibiendo en la actualidad siempre y cuando estén controlados y no hayan manifestado efectos adversos relacionados con la miopatía. En pacientes que toman 80 mg de simvastatina para quienes es necesario un agente de interacción, debe utilizarse una dosis más baja de simvastatina o un régimen basado en estatinas alternativo con menor potencial de interacciones fármaco-fármaco.

Todos los pacientes que inician tratamiento con simvastatina, o aquellos cuya dosis de simvastatina está siendo aumentada, deben ser advertidos del riesgo de miopatía e informados de que deben reportar inmediatamente cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse inmediatamente si la miopatía es diagnosticada o sospechada. La presencia de estos síntomas, y un nivel de CK >10 veces el límite superior normal indican miopatía. En la mayoría de los casos, cuando el tratamiento fue suspendido oportunamente, los síntomas musculares y los aumentos de CK se resolvieron. Evaluaciones de CK periódicas pueden considerarse en pacientes que inician tratamiento con simvastatina o en aquellos cuya dosis está siendo aumentada. Evaluaciones periódicas de CK se recomiendan para pacientes que están titulados a los 80 mg. No hay garantía de que ese monitoreo evitará la miopatía.

Muchos de los pacientes que han desarrollado rabdomiólisis durante el tratamiento con simvastatina habían tenido historias médicas complicadas, incluyendo insuficiencia renal por lo general como consecuencia de diabetes mellitus de larga data. Estos pacientes merecen una vigilancia más estricta. El tratamiento con simvastatina debe interrumpirse temporalmente unos cuantos días antes a una cirugía mayor programada y cuando se produce alguna condición médica o quirúrgica importante.

En un estudio clínico en el cual pacientes en alto riesgo de enfermedad cardiovascular fueron tratados con simvastatina 40 mg/día (mediana de seguimiento 3.9 años), la incidencia de miopatía fue aproximadamente 0.05% para pacientes no Chinos (n=7367) comparado con un 0.24% para pacientes Chinos (n=5468). Dado que la única población Asiática evaluada en este estudio clínico era China, debe tenerse precaución cuando se prescribe simvastatina a pacientes Asiáticos y debe emplearse la menor dosis necesaria

Nuevas interacciones: Interacciones con otros Medicamentos

Múltiples mecanismos pueden contribuir a posibles interacciones con los inhibidores de la HMG Co-A reductasa. Los medicamentos o productos herbales que inhiben ciertas vías enzimáticas (por ejemplo, CYP3A4) y/o vías transportadoras (por ejemplo, OATP1B) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de simvastatina y simvastatina ácida y pueden conducir a un mayor riesgo de miopatía/ rhabdomiolisis.

Consulte la información para prescribir de todos los medicamentos utilizados concomitantemente para obtener información adicional acerca de sus interacciones potenciales con simvastatina y/o el potencial de alteración de enzimas o vías transportadoras y los posibles ajustes de dosis y regímenes.

Medicamentos contraindicados

El uso concomitante de los siguientes medicamentos está contraindicado:

Inhibidores potentes del CYP3A4: La simvastatina es metabolizada por el CYP3A4, pero no tiene un efecto inhibitorio sobre CYP3A4; por eso, no se anticipa que afecte las concentraciones plasmáticas de otros medicamentos metabolizados por CYP3A4. Los Inhibidores potentes de CYP3A4 (listados abajo) aumentan el riesgo de miopatía porque reducen la eliminación de la simvastatina. El uso concomitante de medicamentos clasificados como que tienen un potente efecto inhibitorio del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH, boceprevir, telaprevir, nefazodona, medicamentos que contengan cobicistat) está contraindicado.

Otras interacciones farmacológicas

Otros Fibratos: El riesgo de miopatía aumenta con el gemfibrozilo y otros fibratos (excepto fenofibrato); estos fármacos hipolipemiantes pueden causar miopatía cuando se administran solos. Cuando la simvastatina y el fenofibrato se administran concomitantemente, no hay evidencia que el riesgo de miopatía exceda la suma de los riesgos individuales de cada agente.

Ácido Fusídico: El riesgo de miopatía/ rhabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de ácido fusídico.

Amiodarona: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis es aumentado con la administración concomitante de la amiodarona con simvastatina.

Bloqueadores de los canales de calcio: El riesgo de miopatía/rhabdomiólisis es aumentado con la administración concomitante de verapamilo, diltiazem o amlodipino.

Lomitapide: El riesgo de miopatía/rabdomiólisis puede ser incrementado por la administración concomitante de lomitapide.

Inhibidores moderados del CYP3A4: Los pacientes que toman otros medicamentos clasificados como que tienen un efecto inhibidor moderado del CYP3A4 concomitantemente con simvastatina, particularmente dosis más altas de simvastatina, pueden tener un mayor riesgo de miopatía.

Inhibidores de la Proteína Transportadora OATP1B1: La simvastatina ácida es un sustrato de la proteína transportadora OATP1B1. La administración concomitante de medicamentos que son inhibidores de la proteína transportadora OATP1B1 puede llevar a incrementar las concentraciones plasmáticas de simvastatina ácida y un riesgo incrementado de miopatía.

Inhibidores de la proteína resistente al Cáncer de mama (BCRP): La simvastatina es un sustrato de la proteína transportadora BCRP. La administración concomitante de productos que son inhibidores de BCRP (por ejemplo, elbasvir y grazoprevir) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de simvastatina y un aumento del riesgo de miopatía. Cuando se coadministra simvastatina con un inhibidor de BCRP, puede ser necesario un ajuste de la dosis de simvastatina.

Niacina (ácido Nicotínico) (≥ 1 g/día): Se han observado casos de miopatía / rabdomiólisis con simvastatina en coadministración con dosis modificadoras de lípidos de niacina (≥ 1 g/día).

Colchicina: Se han presentado reportes de miopatía y rabdomiólisis con la administración concomitante de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda un monitoreo clínico de cerca de esos pacientes que toman esta combinación.

Otras interacciones

El jugo de pomelo (o toronja) contiene uno o más componentes que inhiben CYP3A4 y que pueden aumentar los niveles plasmáticos de los medicamentos metabolizados por CYP3A4. El efecto del consumo típico (un vaso de 250 mL por día) es mínimo (aumento del 13% en el nivel en el plasma de la actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa, medido por el área bajo la curva de concentración-tiempo) y no tiene relevancia clínica. Sin embargo, dado que cantidades altas aumentan significativamente el nivel plasmático de la actividad

inhibitoria de la HMG-CoA- reductasa debe evitarse el jugo de toronja durante la terapia con simvastatina

Derivados Cumarínicos

En dos estudios clínicos, uno con voluntarios normales y el otro con pacientes hipercolesterolémicos, simvastatina 20-40 mg/día fortaleció modestamente el efecto de los anticoagulantes cumarínicos: el tiempo de protrombina, reportado con el Rango Normalizado Internacional (INR), aumentó desde una línea basal de 1.7 a 1.8 y de 2.6 a 3.4 en los voluntarios y pacientes del estudio, respectivamente. En pacientes que están tomando anticoagulantes cumarínicos, debe determinarse el tiempo de protrombina antes de iniciar la simvastatina y lo suficientemente frecuente durante el inicio de la terapia para asegurarse de que no haya alteraciones significativas en el tiempo de protrombina. Una vez que se ha documentado un tiempo de protrombina estable, los tiempos de protrombina pueden ser vigilados a los intervalos recomendados usualmente para los pacientes con anticoagulantes cumarínicos. Si se cambia o se discontinúa la dosis de simvastatina, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con simvastatina no se ha asociado con sangrados o con cambios en el tiempo de protrombina en pacientes que no están tomando anticoagulantes

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar información clínica que sustente los nuevos usos propuestos para el producto de la referencia.

3.1.2.3. RAPAMUNE 1.0 MG GRAGEAS

Expediente : 19914809
Radicado : 2017098904
Fecha : 13/07/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada gragea contiene Sirolimus 1 mg, equivalente a dispersión de Sirolimus de nanosistemas 150 mg/ g (d) 1,53 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta (gragea)

Indicaciones: Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, en un esquema con ciclosporina y corticosteroides. El retiro

de ciclosporina puede ser considerado 2 a 4 meses después del trasplante en pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus excipientes.

El interesado solicita a 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 dosificación.

Modificación de indicaciones.

Inserto basados en CDS versión 40.0 de Mayo 12 de 2017

Información para prescribir basados en CDS versión 40.0 de Mayo 12 de 2017

Nueva dosificación:

Dosis y vía de administración

3.1. Dosis

No se ha determinado la biodisponibilidad de las tabletas después triturarlas, masticarlas o partirlas, por lo tanto, no se recomienda hacerlo.

Solo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplante de órganos deben prescribir Rapamune®. Los pacientes que reciban el medicamento se deben manejar en instalaciones equipadas y donde se cuente con recursos médicos adecuados de laboratorio y soporte. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe contar con la información completa como requisito para el seguimiento del paciente.

Se recomienda un control terapéutico para todos los pacientes en tratamiento con Rapamune (consulte los detalles sobre el control del medicamento en diferentes poblaciones de pacientes a continuación y en la Sección 4.2.2 - Control de los niveles de valor mínimo de sirolimus en sangre completa)

Pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado

- Terapia de combinación de Rapamune□ y ciclosporina

Para los receptores de novo de trasplante, debe suministrarse una dosis de carga de Rapamune□ correspondiente a 3 veces la dosis de mantenimiento. Para los pacientes con una dosis de carga de 6 mg, se recomienda una dosis diaria de mantenimiento de 2 mg en trasplante renal. Aunque en ensayos clínicos con la

solución oral, una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, demostró ser segura y efectiva, en dosis superiores a 2 mg no se pudo establecer una ventaja de eficacia para los pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciben 2 mg de Rapamune[®] Solución Oral por día demostraron en general un mejor perfil de seguridad que el de los pacientes que recibieron 5 mg de Rapamune[®] Solución Oral por día.

Se recomienda utilizar Rapamune[®] grageas inicialmente en un régimen con ciclosporina y corticoesteroides. La ciclosporina debe retirarse 2 a 4 meses después del trasplante renal en pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado y la dosis de Rapamune debe ser incrementada para alcanzar las concentraciones en sangre recomendadas. El retiro de la ciclosporina no se ha estudiado en pacientes con rechazo agudo de Banff 93 grado III o rechazo vascular previo al retiro de la ciclosporina, pacientes que son dependientes de la diálisis, o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes de raza negra, re-transplantados, que tienen trasplantes de múltiples órganos, o pacientes con un panel de anticuerpos reactivos elevado.

Rapamune[®] después del retiro de ciclosporina (Referido como Régimen de Mantenimiento con Rapamune[®] RMR)

Inicialmente, los pacientes deben recibir una terapia de combinación de Rapamune[®] y ciclosporina. Entre los 2 y 4 meses después del trasplante, la ciclosporina debe interrumpirse de manera progresiva durante un periodo de 4 a 8 semanas y la dosis de Rapamune[®] se debe ajustar para obtener las concentraciones mínimas en sangre total dentro del rango de 16 a 24 ng/mL (método cromatográfico) durante el primer año después del trasplante. De ahí en adelante, las concentraciones objetivo de sirolimus deben estar entre 12 a 20 ng/mL (método cromatográfico). Las observaciones reales al año 1 y 5 (ver más adelante) estuvieron cerca de esos rangos (ver sección “Control de las Concentraciones Mínimas de Sirolimus en Sangre Total”). El control terapéutico del fármaco no debe ser la única base para ajustar la terapia de Rapamune[®]. Deben seguirse cuidadosamente los signos y síntomas clínicos, la biopsia de los tejidos y los parámetros del laboratorio. La ciclosporina inhibe el metabolismo y el transporte de sirolimus, y por consiguiente, las concentraciones de sirolimus disminuirán cuando se discontinúa la ciclosporina, a menos que la dosis de Rapamune[®] sea incrementada. La dosis de Rapamune[®] deberá ser aproximadamente 4 veces mayor considerando tanto la ausencia de la interacción farmacocinética (aproximadamente un incremento de 2 veces) como el aumento del requerimiento inmunosupresor debido a la ausencia de la ciclosporina (aproximadamente un incremento de 2 veces).

Pacientes con alto riesgo inmunológico

- Terapia de combinación con Rapamune

Se recomienda que Rapamune se utilice en combinación con tacrolimus y corticoesteroides o ciclosporina y corticoesteroides durante el primer año después del trasplante en pacientes con alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de trasplante en pacientes de raza negra y/o pacientes con re-trasplante renal que perdieron el injerto previo por una causa inmunológica y/o pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (PEA; PEA pico > 80%). La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes con trasplante de alto riesgo no se ha estudiado durante más de un año. Por lo tanto, después del primer año de trasplante, los ajustes al régimen inmunosupresor se deberán considerar con base en el estado clínico del paciente.

Para los pacientes que están recibiendo Rapamune con tacrolimus, la terapia con Rapamune se deberá iniciar con una dosis de carga de hasta 10 mg los días 1 y 2 después del trasplante. A partir del tercer día, se debe administrar una dosis de mantenimiento inicial de 5 mg/día. Se deberá obtener una concentración mínima entre los días 5 y 7 y, de ahí en adelante, la dosis diaria de Rapamune se deberá ajustar para obtener concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total de 10 a 15 ng/mL.

Para los pacientes que se encuentren recibiendo Rapamune con ciclosporina, la terapia con Rapamune se debe iniciar con una dosis de carga de hasta 15 mg en el primer día post-trasplante. A partir del segundo día, se debe administrar una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg / día. A los 5 a 7 días, se deberá obtener una concentración mínima y, de ahí en adelante, la dosis diaria de Rapamune se deberá ajustar para lograr concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total de 10 a 15 ng/mL.

La dosis inicial de tacrolimus debe ser de hasta 0,2 mg/kg/día administrada en dosis divididas y deberá ajustarse hasta lograr concentraciones mínimas en sangre total de 10 a 15 ng/mL durante 14 días, 5 a 10 ng/mL desde el día 15 hasta el final de la semana 26 y 3 a 5 ng/mL desde la semana 27 hasta el final de la semana 52. Prednisona se deberá administrar como mínimo a una dosis de 5 mg/día.

La dosis inicial de ciclosporina debe ser de hasta 7 mg/kg/día administrada en dosis divididas y se deberá ajustar subsecuentemente hasta lograr concentraciones en sangre total de 200 a 300 ng/mL durante 14 días, 150 a 200 ng/mL desde el día 15 hasta el final de la semana 26, y 100 a 150 ng/mL desde la semana 27 hasta el final de la semana 52. Prednisona se deberá administrar como mínimo a una dosis de 5 mg/día.

Se puede utilizar terapia de inducción de anticuerpos.

- Uso de Rapamune en todos los pacientes receptores de aloinjerto renal:

Después del trasplante, tan pronto como sea posible, se deberá administrar la dosis inicial de Rapamune.

Ajustes frecuentes de las dosis de Rapamune[®] basados en concentraciones de sirolimus fuera del estado estable pueden llevar a sobre-dosificación o sub-dosificación porque sirolimus tiene una vida media prolongada. Una vez se ajusta la dosis de mantenimiento de Rapamune[®], los pacientes deben continuar con la nueva dosis por 7 a 14 días antes de realizar ajustes adicionales en la dosificación con control de la concentración. En la mayoría de los pacientes, los ajustes de la dosis pueden basarse en una simple proporción:

Nueva Dosis de Rapamune[®] = dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual)

Cuando es necesario aumentar considerablemente las concentraciones mínimas de sirolimus, debe considerarse una dosis de carga adicional a la nueva dosis de mantenimiento:

Dosis de carga de Rapamune[®] = 3 x (nueva dosis de mantenimiento – dosis actual de mantenimiento)

La dosis máxima de Rapamune[®] administrada en cualquier día no debe exceder 40 mg. Si una dosis diaria estimada excede 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga debe ser administrada durante 2 días. Las concentraciones de Sirolimus se deben controlar al menos 3 a 4 días después de la dosis de carga.

Para minimizar la variabilidad de la exposición a Rapamune[®], este medicamento se debe tomar consistentemente con o sin alimento. El jugo de toronja reduce el metabolismo del fármaco mediado por CYP3A4 y potencialmente aumenta el contra-transporte del fármaco mediado por la glicoproteína P (gp-P) desde los enterocitos del intestino delgado. Por lo tanto, el jugo de toronja no se debe administrar con Rapamune[®] ni utilizar para la dilución.

Se recomienda tomar Rapamune 4 horas después de la administración de la microemulsión de ciclosporina [(ciclosporina, USP) MODIFICADA]*.

- Uso en pacientes pediátricos

La eficacia y seguridad de Rapamune[®] en pacientes pediátricos menores de 13 años de edad no se han establecido.

Un estudio clínico controlado de información de seguridad y eficacia en adolescentes y población pediátrica (menores de 18 años de edad) de alto riesgo inmunológico que recibieron trasplante renal, definidos como con antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo y/o presencia de nefropatía crónica del

aloinjerto, no respalda el uso crónico de Rapamune solución oral o tabletas en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticoesteroides, debido al aumento del riesgo de anormalidades lipídicas y deterioro de la función renal asociada a los regímenes inmunosupresores, sin aumentar el beneficio en relación al rechazo de trasplante agudo, la supervivencia del injerto, o la supervivencia del paciente.

La seguridad y eficacia de Rapamune solución oral y Rapamune tabletas se ha estudiado en niños de 13 o más años de edad con riesgo inmunológico leve a moderado. El uso de Rapamune solución oral y Rapamune tabletas en esta subpoblación de niños de 13 o más años de edad se respalda por la evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados de Rapamune solución oral en adultos con datos farmacocinéticos adicionales de receptores de trasplantes renales pediátricos.

- **Uso en ancianos**

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

- **Pacientes con trastornos hepáticos**

Se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Rapamune□ aproximadamente entre un tercio y la mitad. No es necesario modificar la dosis de carga de Rapamune□.

Las concentraciones mínimas en sangre total de sirolimus se deben controlar en pacientes con deterioro hepático.

- **Pacientes con trastornos renales**

Con base en los datos farmacocinéticos clínicos, la dosis de Rapamune□ no requiere ajustes debido a deterioro en la función renal.

- **Pacientes con LAM**

Para los pacientes con LAM, la dosis inicial de Rapamune debe ser de 2 mg/día. Las concentraciones del valor mínimo en sangre completa se deben medir entre los días 10 y 20, con ajustes de dosis para mantener las concentraciones entre 5 ng/mL y 15 ng/mL.

En la mayoría de los pacientes, los ajustes de la dosis se pueden realizar con base en una proporción simple: dosis nueva de Rapamune = dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual). Los ajustes frecuentes de la dosis de Rapamune con base en las concentraciones de sirolimus en estado no estable pueden provocar sobredosis o bajas dosis, ya que sirolimus posee una vida media larga. Una vez que se ajuste la dosis de mantenimiento de Rapamune, los pacientes deben continuar con la nueva dosis de mantenimiento durante al menos 7 a 14 días antes de realizar ajustes adicionales a la dosis con controles de la concentración. Una vez que se alcance una dosis estable, se deben realizar controles terapéuticos del medicamento al menos cada tres meses.

Nuevas indicaciones: Profilaxis del Rechazo de Órganos en Trasplantes Renales

Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, en un esquema con ciclosporina y corticosteroides. El retiro de ciclosporina puede ser considerado 2 a 4 meses después del trasplante en pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado.

La ciclosporina debe retirarse 2 a 4 meses después del trasplante y la dosis de Rapamune® debe aumentarse para alcanzar las concentraciones en sangre recomendadas. El retiro de la Ciclosporina no se ha estudiado en pacientes con rechazo agudo (Grado III de Banff 93) o rechazo vascular previos al retiro de la ciclosporina, pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, pacientes con re-trasplante renal o con trasplantes multi-órgano, y pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos.

En pacientes con alto riesgo inmunológico, (definidos como receptores de trasplante en pacientes de raza negra y/o receptores de re-trasplante renal quienes habían perdido previamente el aloinjerto por razones inmunológicas y/o pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (PEA; PEA pico > 80 %), se recomienda que Rapamune se utilice en combinación con tacrolimus y corticoesteroides o ciclosporina y corticoesteroides para el primer año después del trasplante. La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes con trasplante en alto riesgo no se han estudiado durante más de un año. Por lo tanto, después del primer año de trasplante, cualquier ajuste al régimen inmunosupresor se debe considerar teniendo en cuenta el estado clínico del paciente.

Tratamiento de Pacientes con Linfangioleiomiomatosis (LAM)

Rapamune se indica para el tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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.

-Inserto basados en CDS versión 40.0 de Mayo 12 de 2017

-Información para prescribir basados en CDS versión 40.0 de Mayo 12 de 2017

Nueva dosificación:

Dosis y vía de administración

Dosis

No se ha determinado la biodisponibilidad de las tabletas después triturarlas, masticarlas o partirlas, por lo tanto, no se recomienda hacerlo.

Solo médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y en el manejo de pacientes con trasplante de órganos deben prescribir Rapamune®. Los pacientes que reciban el medicamento se deben manejar en instalaciones equipadas y donde se cuente con recursos médicos adecuados de laboratorio y soporte. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe contar con la información completa como requisito para el seguimiento del paciente.

Se recomienda un control terapéutico para todos los pacientes en tratamiento con Rapamune

Pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado

• Terapia de combinación de Rapamune Rapamune® y ciclosporina

Para los receptores de novo de trasplante, debe suministrarse una dosis de carga de Rapamune® correspondiente a 3 veces la dosis de mantenimiento. Para los pacientes con una dosis de carga de 6 mg, se recomienda una dosis diaria de mantenimiento de 2 mg en trasplante renal. Aunque en ensayos clínicos con la solución oral, una dosis de mantenimiento diaria de 5 mg, con una dosis de carga de 15 mg, demostró ser segura y efectiva, en dosis superiores a 2 mg no se pudo establecer una ventaja de eficacia para los pacientes con trasplante renal. Los pacientes que reciben 2 mg de Rapamune® Solución Oral por día demostraron en general un mejor perfil de seguridad que el de los pacientes que recibieron 5 mg de Rapamune® Solución Oral por día.

Se recomienda utilizar Rapamune® grageas inicialmente en un régimen con ciclosporina y corticoesteroides. La ciclosporina debe retirarse 2 a 4 meses después del trasplante renal en pacientes con riesgo inmunológico bajo a moderado y la dosis de Rapamune debe ser incrementada para alcanzar las concentraciones en sangre recomendadas. El retiro de la ciclosporina no se ha estudiado en pacientes con rechazo agudo de Banff 93 grado III o rechazo vascular previo al retiro de la ciclosporina, pacientes que son dependientes de la diálisis, o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes de raza negra, re-transplantados, que tienen trasplantes de múltiples órganos, o pacientes con un panel de anticuerpos reactivos elevado.

Rapamune® después del retiro de ciclosporina (Referido como Régimen de Mantenimiento con Rapamune® RMR)

Inicialmente, los pacientes deben recibir una terapia de combinación de Rapamune® y ciclosporina. Entre los 2 y 4 meses después del trasplante, la ciclosporina debe interrumpirse de manera progresiva durante un periodo de 4 a 8 semanas y la dosis de Rapamune® se debe ajustar para obtener las concentraciones mínimas en sangre total dentro del rango de 16 a 24 ng/mL (método cromatográfico) durante el primer año después del trasplante. De ahí en adelante, las concentraciones objetivo de sirolimus deben estar entre 12 a 20 ng/mL (método cromatográfico). Las observaciones reales al año 1 y 5 estuvieron cerca de esos rangos. El control terapéutico del fármaco no debe ser la única base para ajustar la terapia de Rapamune®. Deben seguirse cuidadosamente los signos y síntomas clínicos, la biopsia de los tejidos y los parámetros del laboratorio. La ciclosporina inhibe el metabolismo y el transporte de sirolimus, y por consiguiente, las concentraciones de sirolimus disminuirán cuando se descontinúa la ciclosporina, a menos que la dosis de Rapamune® sea incrementada. La dosis de Rapamune® deberá ser aproximadamente 4 veces mayor considerando tanto la ausencia de la interacción farmacocinética (aproximadamente un incremento de 2 veces) como el aumento del requerimiento inmunosupresor debido a la ausencia de la ciclosporina (aproximadamente un incremento de 2 veces).

Pacientes con alto riesgo inmunológico

• Terapia de combinación con Rapamune

Se recomienda que Rapamune se utilice en combinación con tacrolimus y corticoesteroides o ciclosporina y corticoesteroides durante el primer año después del trasplante en pacientes con alto riesgo inmunológico (definidos como receptores de trasplante en pacientes de raza negra y/o pacientes con re-trasplante renal que perdieron el injerto previo por una causa inmunológica y/o pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (PEA; PEA pico > 80%). La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes con trasplante de alto riesgo no se ha estudiado durante más de un año. Por lo tanto, después del primer año de trasplante, los ajustes al régimen inmunosupresor se deberán considerar con base en el estado clínico del paciente.

Para los pacientes que están recibiendo Rapamune con tacrolimus, la terapia con Rapamune se deberá iniciar con una dosis de carga de hasta 10 mg los días 1 y 2 después del trasplante. A partir del tercer día, se debe administrar una dosis de mantenimiento inicial de 5 mg/día. Se deberá obtener una concentración mínima entre los días 5 y 7 y, de ahí en adelante, la dosis

diaria de Rapamune se deberá ajustar para obtener concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total de 10 a 15 ng/mL.

Para los pacientes que se encuentren recibiendo Rapamune con ciclosporina, la terapia con Rapamune se debe iniciar con una dosis de carga de hasta 15 mg en el primer día post-trasplante. A partir del segundo día, se debe administrar una dosis inicial de mantenimiento de 5 mg / día. A los 5 a 7 días, se deberá obtener una concentración mínima y, de ahí en adelante, la dosis diaria de Rapamune se deberá ajustar para lograr concentraciones mínimas de sirolimus en sangre total de 10 a 15 ng/mL.

La dosis inicial de tacrolimus debe ser de hasta 0,2 mg/kg/día administrada en dosis divididas y deberá ajustarse hasta lograr concentraciones mínimas en sangre total de 10 a 15 ng/mL durante 14 días, 5 a 10 ng/mL desde el día 15 hasta el final de la semana 26 y 3 a 5 ng/mL desde la semana 27 hasta el final de la semana 52. Prednisona se deberá administrar como mínimo a una dosis de 5 mg/día.

La dosis inicial de ciclosporina debe ser de hasta 7 mg/kg/día administrada en dosis divididas y se deberá ajustar subsecuentemente hasta lograr concentraciones en sangre total de 200 a 300 ng/mL durante 14 días, 150 a 200 ng/mL desde el día 15 hasta el final de la semana 26, y 100 a 150 ng/mL desde la semana 27 hasta el final de la semana 52. Prednisona se deberá administrar como mínimo a una dosis de 5 mg/día.

Se puede utilizar terapia de inducción de anticuerpos.

- **Uso de Rapamune en todos los pacientes receptores de aloinjerto renal:**

Después del trasplante, tan pronto como sea posible, se deberá administrar la dosis inicial de Rapamune.

Ajustes frecuentes de las dosis de Rapamune® basados en concentraciones de sirolimus fuera del estado estable pueden llevar a sobre-dosificación o sub-dosificación porque sirolimus tiene una vida media prolongada. Una vez se ajusta la dosis de mantenimiento de Rapamune®, los pacientes deben continuar con la nueva dosis por 7 a 14 días antes de realizar ajustes adicionales en la dosificación con control de la concentración. En la mayoría de los pacientes, los ajustes de la dosis pueden basarse en una simple proporción:

Nueva Dosis de Rapamune® = dosis actual x (concentración objetivo/concentración actual)

Cuando es necesario aumentar considerablemente las concentraciones mínimas de sirolimus, debe considerarse una dosis de carga adicional a la nueva dosis de mantenimiento:

Dosis de carga de Rapamune® = 3 x (nueva dosis de mantenimiento – dosis actual de mantenimiento)

La dosis máxima de Rapamune® administrada en cualquier día no debe exceder 40 mg. Si una dosis diaria estimada excede 40 mg debido a la adición de la dosis de carga, la dosis de carga debe ser administrada durante 2 días. Las concentraciones de Sirolimus se deben controlar al menos 3 a 4 días después de la dosis de carga.

Para minimizar la variabilidad de la exposición a Rapamune®, este medicamento se debe tomar consistentemente con o sin alimento. El jugo de toronja reduce el metabolismo del fármaco mediado por CYP3A4 y potencialmente aumenta el contra-transporte del fármaco mediado por la glicoproteína P (gp-P) desde los enterocitos del intestino delgado. Por lo tanto, el jugo de toronja no se debe administrar con Rapamune® ni utilizar para la dilución.

Se recomienda tomar Rapamune 4 horas después de la administración de la microemulsión de ciclosporina [(ciclosporina, USP) MODIFICADA]*.

- Uso en pacientes pediátricos**

La eficacia y seguridad de Rapamune® en pacientes pediátricos menores de 13 años de edad no se han establecido.

Un estudio clínico controlado de información de seguridad y eficacia en adolescentes y población pediátrica (menores de 18 años de edad) de alto riesgo inmunológico que recibieron trasplante renal, definidos como con antecedentes de uno o más episodios de rechazo agudo y/o presencia de nefropatía crónica del aloinjerto, no respalda el uso crónico de Rapamune solución oral o tabletas en combinación con inhibidores de la calcineurina y corticoesteroides, debido al aumento del riesgo de anormalidades lipídicas y deterioro de la función renal asociada a los regímenes inmunosupresores, sin aumentar el beneficio en relación al rechazo de trasplante agudo, la supervivencia del injerto, o la supervivencia del paciente.

La seguridad y eficacia de Rapamune solución oral y Rapamune tabletas se ha estudiado en niños de 13 o más años de edad con riesgo inmunológico leve a moderado. El uso de Rapamune solución oral y Rapamune tabletas en esta sub-población de niños de 13 o más años de edad se respalda por la evidencia obtenida de estudios adecuados y bien controlados de Rapamune solución oral en adultos con datos farmacocinéticos adicionales de receptores de trasplantes renales pediátricos.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

- **Pacientes con trastornos hepáticos**

Se recomienda reducir la dosis de mantenimiento de Rapamune[®] aproximadamente entre un tercio y la mitad. No es necesario modificar la dosis de carga de Rapamune[®].

Las concentraciones mínimas en sangre total de sirolimus se deben controlar en pacientes con deterioro hepático.

- **Pacientes con trastornos renales**

Con base en los datos farmacocinéticos clínicos, la dosis de Rapamune[®] no requiere ajustes debido a deterioro en la función renal.

- **Pacientes con LAM**

Para los pacientes con LAM, la dosis inicial de Rapamune debe ser de 2 mg/día. Las concentraciones del valor mínimo en sangre completa se deben medir entre los días 10 y 20, con ajustes de dosis para mantener las concentraciones entre 5 ng/mL y 15 ng/mL.

En la mayoría de los pacientes, los ajustes de la dosis se pueden realizar con base en una proporción simple: $\text{dosis nueva de Rapamune} = \text{dosis actual} \times (\text{concentración objetivo} / \text{concentración actual})$. Los ajustes frecuentes de la dosis de Rapamune con base en las concentraciones de sirolimus en estado no estable pueden provocar sobredosis o bajas dosis, ya que sirolimus posee una vida media larga. Una vez que se ajuste la dosis de mantenimiento de Rapamune, los pacientes deben continuar con la nueva dosis de mantenimiento durante al menos 7 a 14 días antes de realizar ajustes adicionales a la dosis con controles de la concentración. Una vez que se alcance una dosis estable, se deben realizar controles terapéuticos del medicamento al menos cada tres meses.

Nuevas indicaciones:

Profilaxis del Rechazo de Órganos en Trasplantes Renales

Profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, en un esquema con ciclosporina y corticosteroides. El retiro de ciclosporina puede ser considerado 2 a 4 meses después del trasplante en pacientes con riesgo inmunológico leve a moderado.

La ciclosporina debe retirarse 2 a 4 meses después del trasplante y la dosis de Rapamune[®] debe aumentarse para alcanzar las concentraciones en sangre recomendadas. El retiro de la Ciclosporina no se ha estudiado en pacientes con rechazo agudo (Grado III de Banff 93) o rechazo vascular.

previos al retiro de la ciclosporina, pacientes dependientes de diálisis o con creatinina sérica > 4,5 mg/dL, pacientes negros, pacientes con re-trasplante renal o con trasplantes multi-órgano, y pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos.

En pacientes con alto riesgo inmunológico, (definidos como receptores de trasplante en pacientes de raza negra y/o receptores de re-trasplante renal quienes habían perdido previamente el aloinjerto por razones inmunológicas y/o pacientes con un panel elevado de anticuerpos reactivos (PEA; PEA pico > 80 %), se recomienda que Rapamune se utilice en combinación con tacrolimus y corticoesteroides o ciclosporina y corticoesteroides para el primer año después del trasplante. La seguridad y eficacia de estas combinaciones en pacientes con trasplante en alto riesgo no se han estudiado durante más de un año. Por lo tanto, después del primer año de trasplante, cualquier ajuste al régimen inmunosupresor se debe considerar teniendo en cuenta el estado clínico del paciente.

Tratamiento de Pacientes con Linfangioleiomiomatosis (LAM)

Rapamune se indica para el tratamiento de pacientes con linfangioleiomiomatosis

3.1.2.4. METADOXIL INYECTABLE 300mg/ 5 mL METADOXIL TABLETAS 500 mg

Expediente : 17351 / 17352
Radicado : 2017099473 / 2017099474
Fecha : 14/07/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A

Composición:
Cada 5mL contiene 300mg de Metadoxina
Cada tableta contiene 500mg de Metadoxina

Forma farmacéutica:
Solución Inyectable
Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en la disfuncion hepatica secundaria a alcoholismo agudo y cronico.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento. Se debe tener especial precaución con los enfermos de parkinson tratados con la L-Dopa ya que el

metadoxil puede antagonizar el efecto de este medicamento. Embarazo, lactancia. Debido a que el medicamento contiene metabisulfito de sodio puede producir reacciones alérgicas y ataques asmáticos severos en pacientes con asma.

El interesado solicita a 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 dosificación.
Modificación en vía de administración.
Modificación de indicaciones

Nueva dosificación:

- Para la solución Inyectable: Una a dos ampollas al día según prescripción médica
- Para las tabletas: Dos tabletas al día según prescripción médica

Nueva vía de administración:

- Para la solución Inyectable: Vía intra-muscular o endovenosa.
- Para las tabletas: Oral

Nuevas indicaciones:

Para solución Inyectable: Hipersensibilidad al medicamento. Embarazo, lactancia. Se debe tener especial precaución con los enfermos de Parkinson tratados con L-Dopa ya que el Metadoxil® puede antagonizar el efecto de este medicamento.

Debido a que Metadoxil® ampolla contiene Metabisulfito de Sodio, puede producir reacciones alérgicas y ataques asmáticos severos en pacientes con asma.

Para Tableta: Hipersensibilidad al medicamento. Se debe tener especial precaución con los enfermos de Parkinson tratados con L-Dopa ya que el Metadoxil puede antagonizar el efecto de este medicamento. Embarazo y lactancia

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 clínica que sustente la nueva indicación propuesta.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar resultados de estudios clínicos actualizados que permitan evaluar la seguridad y eficacia en la indicación actualmente aprobada, dado que a la luz del estado actual del arte esta cuestionada su real utilidad.

3.1.2.5. RIFAX® 550 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20058720
Radicado : 2017097708
Fecha : 12/07/2017
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene 550mg de Rifaximina

Forma farmacéutica: Tableta Recubierta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia con encefalopatía hepática.

Tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea en hombres y mujeres adultos.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la rifaximina o a cualquier rifamicina. Casos de obstrucción intestinal con posible lesión ulcerosa intestinal (parcial o severa). Precauciones: en caso de embarazo y durante la lactancia, el producto deberá ser administrado sólo en casos de extrema necesidad y bajo estrecha supervisión médica. Advertencias: durante tratamientos prolongados a altas dosis y cuando existan lesiones de la mucosa intestinal, una pequeña parte del producto puede ser absorbida (<1%), produciendo coloración roja de la orina mientras se hace la eliminación total del producto.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Y productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de hiperamonemia con encefalopatía hepática. Tratamiento del síndrome de intestino irritable con diarrea en hombre y mujeres adultos. Tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra información que soporte suficientemente la ampliación de indicaciones propuesta por lo que solicita aportar nueva información con mayor casuística y metodología apropiada, incluyendo desenlaces clínicamente relevantes para la enfermedad diverticular no complicada.

**3.1.2.6. VOLIBRIS 5mg
VOLIBRIS 10mg**

Expediente : 20001583 / 20001582
Radicado : 2017098745 / 2017098747
Fecha : 13/07/2017
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Ambrisentan

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Ambrisentan

Forma farmacéutica: Tableta recubierta con película

Indicaciones: Tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP) clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III para mejorar la capacidad del ejercicio, disminuir los síntomas http y retrasar el empeoramiento clínico

Contraindicaciones:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas. Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (ipf) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias especiales y precauciones especiales para uso

Insuficiencia hepática

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de la endotelina (era) (consultar propiedades farmacodinámicas).

Realizar pruebas de funcionamiento hepático de acuerdo a la clínica. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, alt o aspartato aminotransferasa, ast) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clínicamente significativa, enfermedad hepática pre-existente, elevaciones previas de aminotransferasas debidas a medicamentos o tomando concurrentemente medicamentos concomitantemente que se sabe aumentan las aminotransferasas pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar elevación de aminotransferasas con ambrisentan.

Se debe vigilar las aminotransferasas según lo indique el estado clínico.

Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anomalías de enzimas hepáticas.

Se sabe que se presentan daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con pah y auto-anticuerpos son frecuentemente encontrados en ipah. Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y daño hepático en terapia con ambrisentan, aunque no está clara la contribución de ambrisentan a estos eventos.

Por lo tanto, se debe buscar signos clínicos de daño hepático y debe tenerse precaución en los pacientes cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se conozca estén asociados con daño hepático debido a que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes.

El manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con pah debe optimizarse antes de la iniciación y durante el tratamiento con ambrisentan. Si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufran exacerbación de hepatitis autoinmune pre-existente se debe discontinuar ambrisentan.

Otros eras se han asociado con elevaciones de aminotransferasea (ast, alt), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática.

En pacientes que desarrollen insuficiencia hepática después del inicio de la terapia con ambrisentan, se debe investigar a fondo la causa del daño hepático.

Se debe discontinuar el ambrisentan si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son $>5x$ uln o si las elevaciones se acompañan de bilirrubina $>2x$ uln, o por signos o síntomas de disfunción hepática o se excluyen otras causas.

Cambios hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con era incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces.

Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente.

La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.

Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dl) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa.

En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de líquidos

Se ha observado edema periférico con era, incluyendo ambrisentan.

El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de pah. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

El interesado solicita a 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.

Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias

Modificación de interacciones, eventos adversos

Inserto versión 14.0 del 29 de Noviembre de 2015

Información para prescribir versión 14.0 del 29 de Noviembre de 2015

Nuevas indicaciones:

Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III:

- Para mejorar la habilidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la PAH, y retrasar el empeoramiento clínico.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas (consultar Embarazo y Lactancia). Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (IPF) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias especiales y precauciones especiales para uso

Insuficiencia Hepática

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) (consultar Propiedades Farmacodinámicas).

Realizar pruebas de funcionamiento hepático de acuerdo a la clínica. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clínicamente significativa, enfermedad hepática pre-existente, elevaciones previas de aminotransferasas debidas a medicamentos o tomando concurrentemente medicamentos concomitantemente que se sabe aumentan las aminotransferasas pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar elevación de aminotransferasas con ambrisentan. Se debe vigilar las aminotransferasas según lo indique el estado clínico.

Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anormalidades de enzimas hepáticas.

Se sabe que se presentan daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y auto-anticuerpos son frecuentemente encontrados en IPAH. Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y daño hepático en terapia con ambrisentan, aunque no está clara la contribución de ambrisentan a estos eventos.

Por lo tanto, se debe buscar signos clínicos de daño hepático y debe tenerse precaución en los pacientes cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se conozca estén asociados con daño hepático debido a que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes.

El manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH debe optimizarse antes de la iniciación y durante el tratamiento con ambrisentan. Si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufran exacerbación de hepatitis autoinmune pre-existente se debe discontinuar ambrisentan.

Otros ERAs se han asociado con elevaciones de aminotransferasea (AST, ALT), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática (véase Efectos Indeseables).

En pacientes que desarrollen insuficiencia hepática después del inicio de la terapia con ambrisentan, se debe investigar a fondo la causa del daño hepático.

Se debe discontinuar el ambrisentan si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son $>5 \times$ ULN o si las elevaciones se acompañan de bilirrubina $>2 \times$ ULN, o por signos o síntomas de disfunción hepática o se excluyen otras causas.

Cambios Hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces.

Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente.

La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibieron ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.

Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de Líquidos

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan.

El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad Pulmonar Venooclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Ambrisentan se metaboliza principalmente por glucuronidación y en menor medida por metabolismo oxidativo, principalmente por CYP3A y en menor medida por CYP2C19.

Ambrisentan no inhibe ni induce las enzimas metabolizadoras farmacológicas fase I y II a una concentración clínicamente relevante en estudios no clínicos, sugiriendo un bajo potencial de Ambrisentan para alterar el perfil de los fármacos metabolizados por estas vías

El potencial de Ambrisentan para inducir actividad CYP3A4 fue explorado en voluntarios saludables, con resultados que sugieren una falta de efecto inductivo de Ambrisentan en la isoenzima CYP3A4

La coadministración de Ambrisentan y ciclosporina A (un inhibidor de la P-glucoproteína [P-gp] y un polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP]) en estado estacionario produjo un incremento de dos veces en el nivel de exposición al Ambrisentan en voluntarios sanos. Por lo tanto, la dosis de Ambrisentan debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con

ciclosporina A. No se observó ningún efecto clínicamente relevante del Ambrisentan en el nivel de exposición a la ciclosporina A.

La administración en estado estable de ketoconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A4) no resultó en incremento clínicamente significativo en la exposición a Ambrisentan.

La coadministración de rifampina (un inhibidor de la OATP, un potente inductor de la CYP3A y 2C19, y un inductor de la P-gp y las uridino-difosfoglucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un incremento transitorio (de aproximadamente 2 veces) en el nivel de exposición al Ambrisentan, después de la administración de dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, por el día 7, la administración de rifampina en estado estacionario no tuvo efectos clínicamente relevantes en el grado de exposición al Ambrisentan. No se requiere ajustar la dosis de Ambrisentan cuando éste se coadministra con rifampina.

En los estudios clínicos de pacientes con PAH, la coadministración de Ambrisentan y omeprazol (un inhibidor de CYP2C19) no afectó significativamente la farmacocinética de Ambrisentan. 36

La coadministración de Ambrisentan con un inhibidor de fosfodiesterasa, ya sea sildenafil o Tadalafilo (ambos sustratos de CYP3A4) en voluntarios saludables, no afectó significativamente la farmacocinética del inhibidor de fosfodiesterasa o Ambrisentan.

En un estudio clínico en sujetos saludables, la dosis de estado estable con Ambrisentan 10 mg no afectó significativamente la farmacocinética de dosis única del etinilestradiol y componentes de noretindrona de anticonceptivos orales combinados. Basándose en este estudio farmacocinético, no se espera que Ambrisentan afecte significativamente la exposición a anticonceptivos basados en progesterona o estrógeno.

Ambrisentan no tuvo efecto sobre la farmacocinética en estado estable ni sobre la actividad anticoagulante de warfarina en un estudio de voluntarios saludables.

La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de Ambrisentan. Además, en estudios clínicos en pacientes con PAH, Ambrisentan no tuvo efecto general en la dosis semanal de anticoagulante tipo warfarina, tiempo de protrombina (PT) y relación normalizada internacional (INR) 40.

In vitro, Ambrisentan no tiene efecto inhibitorio sobre el eflujo mediado por P-gp de digoxina 41 y es un sustrato para el eflujo mediado por P-gp. Estudios adicionales.

in vitro en hepatocitos de ratas y humanos no mostraron evidencia del que Ambrisentan sea inhibidor del co-transportador de taurocolato de sodio (NTCP), bomba exportadora de anión orgánico (OATP), bomba exportadora de sal biliar (BSEP) ni resistencia multi-fármaco relacionada con la 2 proteína 2 (MRP2). De forma consistente con los resultados en hepatocitos aislados, los estudios que usaron líneas celulares transfectadas con los genes transportadores humanos mostraron que Ambrisentan no inhibe P-gp, la proteína receptora de cáncer mamario (BRCP), MRO2 o BSEP a concentraciones de hasta 100µM⁴⁵. Ambrisentan mostró débil inhibición in vitro en estos experimentos de OATP1B1, OATP1B3 y del co-transportador de taurocolato de sodio (NTCP), con IC50 valores de 47µM, 45µM y aproximadamente 100 µM respectivamente. ⁴⁵ Los estudios in vitro en hepatocitos de ratas también mostraron que Ambrisentan no indujo expresión proteínica en P-gp, BSEP o MRP2.

La administración en estado estable de Ambrisentan en voluntarios saludables no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de dosis única de digoxina, un sustrato para P-gp.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de interacciones, eventos adversos
- Inserto versión 14.0 del 29 de Noviembre de 2015
- Información para prescribir versión 14.0 del 29 de Noviembre de 2015

Nuevas indicaciones:

Ambrisentan está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) clasificada por la Organización Mundial de la Salud como clase II y III:

- **Para mejorar la habilidad del ejercicio, disminuir los síntomas de la PAH, y retrasar el empeoramiento clínico.**

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Ambrisentan está contraindicado en mujeres embarazadas (consultar Embarazo y Lactancia), Hipersensibilidad al medicamento o cualquiera de sus componentes.

Ambrisentan está contraindicado en fibrosis pulmonar idiopática (IPF) con o sin hipertensión pulmonar secundaria.

Advertencias especiales y precauciones especiales para uso

Insuficiencia Hepática

Se han observado elevaciones de las enzimas hepáticas con antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) (consultar Propiedades Farmacodinámicas).

Realizar pruebas de funcionamiento hepático de acuerdo a la clínica. Si las aminotransferasas (alanina aminotransferasa, ALT o aspartato aminotransferasa, AST) son mayores a 3 veces el límite superior del nivel normal, no se recomienda el inicio de ambrisentan.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca derecha clínicamente significativa, enfermedad hepática pre-existente, elevaciones previas de aminotransferasas debidas a medicamentos o tomando concurrentemente medicamentos concomitantemente que se sabe aumentan las aminotransferasas pueden estar en un riesgo mayor de desarrollar elevación de aminotransferasas con ambrisentan. Se debe vigilar las aminotransferasas según lo indique el estado clínico.

Si el paciente desarrolla elevaciones de aminotransferasa clínicamente significativas o si las elevaciones de éstas están acompañadas por signos o síntomas de lesión hepática (por ejemplo, ictericia), la terapia con ambrisentan deberá ser discontinuada.

En pacientes sin síntomas clínicos de lesión hepática o de ictericia debe ser considerado el reinicio de ambrisentan después de la resolución de las anormalidades de enzimas hepáticas.

Se sabe que se presentan daño hepático y hepatitis autoinmune en pacientes con PAH y auto-anticuerpos son frecuentemente encontrados en IPA. Se han reportado casos consistentes con hepatitis autoinmune, incluyendo posible exacerbación de hepatitis autoinmune subyacente, y daño hepático en terapia con ambrisentan, aunque no está clara la contribución de ambrisentan a estos eventos.

Por lo tanto, se debe buscar signos clínicos de daño hepático y debe tenerse precaución en los pacientes cuando se use ambrisentan solo o concomitantemente con otros medicamentos que se conozca estén

asociados con daño hepático debido a que se desconocen los efectos aditivos de ambrisentan con esos agentes.

El manejo de la hepatitis autoinmune en pacientes con PAH debe optimizarse antes de la iniciación y durante el tratamiento con ambrisentan. Si los pacientes desarrollan signos o síntomas de hepatitis, o sufran exacerbación de hepatitis autoinmune pre-existente se debe discontinuar ambrisentan.

Otros ERAs se han asociado con elevaciones de aminotransferasea (AST, ALT), hepatotoxicidad, y casos de insuficiencia hepática.

En pacientes que desarrollen insuficiencia hepática después del inicio de la terapia con ambrisentan, se debe investigar a fondo la causa del daño hepático.

Se debe discontinuar el ambrisentan si las elevaciones de aminotransferasas hepáticas son $>5x$ ULN o si las elevaciones se acompañan de bilirrubina $>2x$ ULN, o por signos o síntomas de disfunción hepática o se excluyen otras causas.

Cambios Hematológicos

Se han observado reducciones en concentraciones de hemoglobina y hematocritos con ERA incluyendo ambrisentan, y ha habido casos en donde esto ha resultado en anemia, requiriendo transfusión algunas veces.

Se observaron disminuciones de hemoglobina y hematocrito en los estudios clínicos dentro de las primeras semanas de terapia y generalmente se estabilizaron posteriormente.

La disminución promedio en hemoglobina desde la línea basal hasta el final del tratamiento fue de 0.8 g/dl para pacientes que están recibiendo ambrisentan en los estudios controlados con placebo de 12 semanas.

Las disminuciones promedio a partir de la basal (variando desde 0.9 a 1.2 g/dL) en las concentraciones de hemoglobina persistieron durante los 4 años de tratamiento con ambrisentan en la extensión a largo plazo de los estudios clínicos piloto Fase 3.

Se recomienda que se mida la hemoglobina antes del inicio de ambrisentan, de nuevo al mes y posteriormente de forma periódica. El inicio de la terapia con ambrisentan no se recomienda en pacientes con anemia clínicamente significativa. En caso de que se observe una disminución clínicamente

significativa en hemoglobina durante la terapia y se hayan excluido otras causas, deberá considerarse la discontinuación de ambrisentan.

Retención de Líquidos

Se ha observado edema periférico con ERA, incluyendo ambrisentan.

El edema periférico puede ser también una consecuencia clínica de PAH. La mayoría de los casos de edema periférico en estudios clínicos con ambrisentan fueron de leves a moderados en severidad.

Se han recibido reportes post-comercialización de retención de líquidos ocurridos dentro de unas semanas después de comenzar ambrisentan, y en algunos casos, han requerido la intervención de un diurético o de hospitalización por manejo de fluidos o insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de líquidos pre-existente, esto deberá ser manejado de manera clínicamente apropiada antes de comenzar con ambrisentan.

Si durante la terapia con ambrisentan se desarrolla retención de líquidos clínicamente significativa, con o sin aumento de peso asociado, deberán tomarse nuevas evaluaciones para determinar la causa, tales como insuficiencia cardíaca subyacente o ambrisentan, y la posible necesidad para tratamiento específico o discontinuación de terapia con ambrisentan.

Enfermedad Pulmonar Venooclusiva

Si los pacientes desarrollan edema pulmonar agudo durante el inicio de la terapia con agentes vasodilatadores, como algún antagonista de los receptores endoteliales, se deberá contemplar la posibilidad de que desarrollen enfermedad pulmonar venooclusiva.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Ambrisentan se metaboliza principalmente por glucuronidación y en menor medida por metabolismo oxidativo, principalmente por CYP3A y en menor medida por CYP2C19.

Ambrisentan no inhibe ni induce las enzimas metabolizadoras farmacológicas fase I y II a una concentración clínicamente relevante en estudios no clínicos, sugiriendo un bajo potencial de Ambrisentan para alterar el perfil de los fármacos metabolizados por estas vías

El potencial de Ambrisentan para inducir actividad CYP3A4 fue explorado en voluntarios saludables, con resultados que sugieren una falta de efecto inductivo de Ambrisentan en la isoenzima CYP3A4

La coadministración de Ambrisentan y ciclosporina A (un inhibidor de la P-glucoproteína [P-gp] y un polipéptido transportador de aniones orgánicos [OATP]) en estado estacionario produjo un incremento de dos veces en el nivel de exposición al Ambrisentan en voluntarios sanos. Por lo tanto, la dosis de Ambrisentan debe limitarse a 5 mg una vez al día, cuando se coadministre con ciclosporina A. No se observó ningún efecto clínicamente relevante del Ambrisentan en el nivel de exposición a la ciclosporina A.

La administración en estado estable de ketoconazol (un inhibidor fuerte de CYP3A4) no resultó en incremento clínicamente significativo en la exposición a Ambrisentan.

La coadministración de rifampina (un inhibidor de la OATP, un potente inductor de la CYP3A y 2C19, y un inductor de la P-gp y las uridino-difosfoglucuronosiltransferasas [UGTs]) se asoció con un incremento transitorio (de aproximadamente 2 veces) en el nivel de exposición al Ambrisentan, después de la administración de dosis iniciales en voluntarios sanos. Sin embargo, por el día 7, la administración de rifampina en estado estacionario no tuvo efectos clínicamente relevantes en el grado de exposición al Ambrisentan. No se requiere ajustar la dosis de Ambrisentan cuando éste se coadministra con rifampina.

En los estudios clínicos de pacientes con PAH, la coadministración de Ambrisentan y omeprazol (un inhibidor de CYP2C19) no afectó significativamente la farmacocinética de Ambrisentan.

La coadministración de Ambrisentan con un inhibidor de fosfodiesterasa, ya sea sildenafil o Tadalafilo (ambos sustratos de CYP3A4) en voluntarios saludables, no afectó significativamente la farmacocinética del inhibidor de fosfodiesterasa o Ambrisentan.

En un estudio clínico en sujetos saludables, la dosis de estado estable con Ambrisentan 10 mg no afectó significativamente la farmacocinética de dosis única del etinilestradiol y componentes de noretindrona de anticonceptivos orales combinados. Basándose en este estudio farmacocinético, no se espera que Ambrisentan afecte significativamente la exposición a anticonceptivos basados en progesterona o estrógeno.

Ambrisentan no tuvo efecto sobre la farmacocinética en estado estable ni sobre la actividad anticoagulante de warfarina en un estudio de voluntarios saludables.

La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos en la farmacocinética de Ambrisentan. Además, en estudios clínicos en pacientes con PAH, Ambrisentan no tuvo efecto general en la dosis semanal de anticoagulante tipo warfarina, tiempo de protrombina (PT) y relación normalizada internacional (INR) 40.

In vitro, Ambrisentan no tiene efecto inhibitorio sobre el eflujo mediado por P-gp de digoxina 41 y es un sustrato para el eflujo mediado por P-gp. Estudios adicionales in vitro en hepatocitos de ratas y humanos no mostraron evidencia del que Ambrisentan sea inhibidor del co-transportador de taurocolato de sodio (NTCP), bomba exportadora de anión orgánico (OATP), bomba exportadora de sal biliar (BSEP) ni resistencia multi-fármaco relacionada con la 2 proteína 2 (MRP2). De forma consistente con los resultados en hepatocitos aislados, los estudios que usaron líneas celulares transfectadas con los genes transportadores humanos mostraron que Ambrisentan no inhibe P-gp, la proteína receptora de cáncer mamario (BRCP), MRO2 o BSEP a concentraciones de hasta 100µM45 . Ambrisentan mostró débil inhibición in vitro en estos experimentos de OATP1B1, OATP1B3 y del co-transportador de taurocolato de sodio (NTCP), con IC50 valores de 47µM , 45µM y aproximadamente 100 µM respectivamente. 45 Los estudios in vitro en hepatocitos de ratas también mostraron que Ambrisentan no indujo expresión proteínica en P-gp, BSEP o MRP2.

La administración en estado estable de Ambrisentan en voluntarios saludables no tuvo efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de dosis única de digoxina, un sustrato para P-gp.

3.1.2.7. AFRIN SOLUCION NASAL ADULTOS 0.05%

Expediente : 35490
Radicado : 2017099418
Fecha : 14/07/2017
Interesado : Bayer S.A

Composición: Cada mL contiene 0.5mg de Oximetazolina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones: Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la oximetazolina, niños menores de 6 años. Adminístrese con precaución a pacientes con hipertensión, hipertiroidismo, insuficiencia coronaria o diabetes mellitus. No exceder la dosis recomendada ni usar durante más de tres días.

El interesado solicita a 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
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Información para prescribir allegada mediante radicado 2017099418

Nuevas indicaciones:

Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal. Coadyuvante en el tratamiento adyuvante de la infección del oído medio

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;
- En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado IMAO en las dos semanas previas;
- En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;
- En pacientes lugeo de hipofisectomía trans - esfenoidal;
- Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal y incrustación (rinitis seca);
- En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;
- En pacientes con hipertensión severa.

<Clorhidrato de Oximetazolina 0.25 mg/ml (0.025%)>

Oximetazolina al 0.025% no debe ser utilizada en niños menores de 2 años de edad.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Las gotas nasales de oximetazolina deben ser utilizadas con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, diabetes,

mellitus o dificultad para orinar debido a agrandamiento de la glándula prostática. En tales pacientes debe ser consultado un médico antes del uso.

El uso prolongado puede resultar en congestión de rebote.

La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que soporten la indicación propuesta para el producto de la referencia.

3.1.2.8. AFRIN GOTAS NASALES PEDIÁTRICAS 0.025%

Expediente : 35491
Radicado : 2017099419
Fecha : 14/07/2017
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada mL contiene 0.25mg de Oximetazolina Clorhidrato

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones: Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia coronaria hipertensión hipertiroidismo o diabetes mellitus

El interesado solicita a 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

Modificación de contraindicaciones

Información para prescribir allegada mediante radicado No. 2017099419

Nuevas indicaciones:

Vasoconstrictor descongestionante de la mucosa nasal. Coadyuvante en el tratamiento adyuvante de la infección del oído medio.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Las gotas nasales de oximetazolina no deben ser utilizados:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida a la oximetazolina u otros agentes adrenérgicos, o a cualquier componente del producto medicamentoso;
- En pacientes tomando inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) o en pacientes que han tomado IMAO en las dos semanas previas;
- En pacientes con un glaucoma de ángulo estrecho;
- En pacientes lugeo de hipofisectomía trans - esfenoidal;
- Donde existe inflamación de la piel y la mucosa del vestíbulo nasal y incrustación (rinitis seca);
- En pacientes con enfermedad cardiovascular aguda o asma cardíaca;
- En pacientes con hipertensión severa.

<Clorhidrato de Oximetazolina 0.25 mg/ml (0.025%)>

Oximetazolina al 0.025% no debe ser utilizada en niños menores de 2 años de edad.

Advertencias y precauciones especiales para el uso

Las gotas nasales de oximetazolina deben ser utilizadas con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, hipertensión, hipertiroidismo, diabetes mellitus o dificultad para orinar debido a agrandamiento de la glándula prostática. En tales pacientes debe ser consultado un médico antes del uso.

El uso prolongado puede resultar en congestión de rebote.

La duración del tratamiento no debe exceder 7 días, a menos que sea indicado por un médico

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos que soporten la indicación propuesta para el producto de la referencia.

3.1.2.9. JAKAVI® 5 mg TABLETAS
JAKAVI® 10 mg TABLETAS
JAKAVI® 15 mg TABLETAS
JAKAVI® 20 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 20055293 / 20083253 / 20055348 / 20048478
Radicado : 2017099632 / 2017099634 / 2017099636 / 2017099639
Fecha : 14/07/2017
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Ruxolitinib Fosfato equivalente a Ruxolitinib base
Cada tableta contiene 10mg de Ruxolitinib Fosfato equivalente a Ruxolitinib base
Cada tableta contiene 15mg de Ruxolitinib Fosfato equivalente a Ruxolitinib base
Cada tableta contiene 20mg de Ruxolitinib Fosfato equivalente a Ruxolitinib base

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Mielofibrosis: jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera: jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

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

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con jakavi puede provocar reacciones adversas hemáticas, tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con jakavi debe realizarse un hemograma completo.

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas (< 200 000/mm³) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [can] < 500/mm³) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva ("latente") según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis b (título de adn del vhb), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por vhb tratados con jakavi. Se desconoce el efecto de jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por vhb. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (Imp) durante el tratamiento con ruxolitnib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el

paciente padece Imp, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de Imp.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (cpnm) -carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de merkel- en pacientes tratados con jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de cpnm o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos, tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (hdl), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (ldl) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción renal grave. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la cyp3a4 o inhibidores moderados duales de la cyp2c9 y la cyp3a4 (p. Ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Y productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto No. 2017-PSB/GLC-0878-s de fecha de distribución 12 de Mayo de 2017
- Declaración Sucinta (BSS) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0878-s de fecha de distribución 12 de Mayo de 2017

Nuevas indicaciones:

Mielofibrosis

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hematológicas tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo (respecto a la frecuencia de supervisión de los hemogramas).

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas ($<200\,000/\text{mm}^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/\text{mm}^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Infecciones

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva («latente») según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con Jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal severa. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola

dosis de 10 mg. Las dosis posteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento

Reacciones Adversas

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$).

En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), que definen los grados de gravedad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Tabla 1 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE-2)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Frecuente
Neumonía¹	Frecuente	-
Herpes zóster ¹	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ²		
CTCAE ¹ , grado 4 (<6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 – 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ²		
CTCAE, grado 4 (<25 000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ²		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	-
CTCAE, grado 3 (<1000 – 500/mm ³)	Frecuente	-
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia ²		
CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ²		
CTCAE, grado 1	-	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	-
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ¹	Frecuente	-
Estreñimiento ¹	-	Frecuente

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina-aminotransferasa ²		
CTCAE, grado 3 ($> 5 \times - 20 \times$ LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ²		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis ¹	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹	–	Frecuente
¹ Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0; grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante. LSN = límite superior del intervalo normal de valores * La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (N=4755)		

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto No. 2017-PSB/GLC-0878-s de fecha de distribución 12 de Mayo de 2017
- Declaración Sucinta (BSS) Ref. No. 2017-PSB/GLC-0878-s de fecha de distribución 12 de Mayo de 2017

Nuevas indicaciones:

Mielofibrosis

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con mielofibrosis, como la mielofibrosis primaria, la mielofibrosis secundaria (posterior) a policitemia vera o la mielofibrosis secundaria (posterior) a trombocitemia esencial (idiopática).

Policitemia vera

Jakavi está indicado para el tratamiento de los pacientes con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxycarbamida (hidroxiurea).

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones

Disminuciones en el hemograma

El tratamiento con Jakavi puede provocar reacciones adversas hematológicas tales como trombocitopenia, anemia y neutropenia. Antes de comenzar el tratamiento con Jakavi debe realizarse un hemograma completo (respecto a la frecuencia de supervisión de los hemogramas).

Se ha observado que los pacientes con cifras reducidas de plaquetas (<200 $000/mm^3$) al inicio del tratamiento son más propensos a padecer trombocitopenia durante la terapia.

La trombocitopenia suele ser reversible y su tratamiento por lo general consiste en la reducción de la dosis o la retirada temporal de Jakavi. No obstante, en función del cuadro clínico, podrían ser necesarias transfusiones de plaquetas.

Los pacientes que padezcan anemia pueden necesitar transfusiones sanguíneas. También debe considerarse la posibilidad de modificar la dosis o de interrumpir el tratamiento en esos pacientes.

La neutropenia (cifra absoluta de neutrófilos [CAN] $<500/mm^3$) suele ser reversible y su tratamiento consiste en la retirada temporal de Jakavi.

Se deben supervisar los hemogramas completos cuando esté clínicamente indicado y, si fuera necesario, se puede ajustar la dosis.

Se han registrado bacteriosis, micobacteriosis, micosis, virosis y otras infecciones oportunistas, todas de gravedad, en pacientes tratados con Jakavi. Se debe evaluar el riesgo de aparición de infecciones graves en el paciente. Los médicos deben observar atentamente a los pacientes que reciben Jakavi para detectar los signos y síntomas de infección e iniciar un tratamiento adecuado inmediatamente. El tratamiento con Jakavi no debe instaurarse hasta que no se hayan resuelto las infecciones graves activas.

Se han descrito casos de tuberculosis en pacientes que recibieron Jakavi como tratamiento de la mielofibrosis. Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados en busca de tuberculosis activa o inactiva («latente») según las recomendaciones locales.

Se han descrito incrementos de la carga vírica del virus de la hepatitis B (título de ADN del VHB), asociados o no a elevaciones de la alanina-aminotransferasa o la aspartato-aminotransferasa, en pacientes con infección crónica por VHB tratados con Jakavi. Se desconoce el efecto de Jakavi sobre la multiplicación vírica en los pacientes con infección crónica por VHB. Estos pacientes deben ser tratados y controlados de acuerdo a las guías clínicas.

Herpes zóster

Los médicos deben enseñar a los pacientes a reconocer los primeros signos y síntomas del herpes zóster y aconsejarles que busquen tratamiento lo antes posible.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el tratamiento con ruxolitinib. Los médicos deben estar atentos a la aparición de síntomas neuropsiquiátricos indicativos de esta afección. Si se sospecha que el paciente padece LMP, se deberá interrumpir la administración hasta que se haya descartado la posibilidad de LMP.

Cáncer de piel no melanocítico

Se ha descrito cáncer de piel no melanocítico (CPNM) —carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y carcinoma de células de Merkel— en pacientes tratados con Jakavi. La mayoría de dichos pacientes habían recibido un tratamiento prolongado con hidroxycarbamida en el pasado y tenían antecedentes de CPNM o de lesiones cutáneas premalignas. No se ha logrado confirmar su relación causal con el ruxolitinib. En los pacientes con

riesgo elevado de padecer un cáncer cutáneo se recomienda la exploración periódica de la piel.

Lipidemia anómala o aumento de la lipidemia

El tratamiento con Jakavi se ha asociado a aumentos en parámetros lipídicos tales como el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los triglicéridos. Se recomienda el monitoreo de lípidos y tratar la dislipidemia de acuerdo con las guías clínicas.

El tratamiento puede continuar siempre y cuando el balance riesgo beneficio siga siendo positivo. Sin embargo, el tratamiento debe suspenderse después de 8 meses si no ha habido respuesta hematológica o reducción del tamaño del bazo desde el inicio del tratamiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción renal severa. En los pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis la dosis inicial debe basarse en la cifra de plaquetas si sufren de mielofibrosis, mientras que la posología inicial recomendada para los pacientes con policitemia vera es una sola dosis de 10 mg. Las dosis ulteriores, tanto en el caso de la mielofibrosis como en el de la policitemia vera, deben ser administradas únicamente los días de hemodiálisis después de cada sesión de diálisis. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Disfunción hepática

Es preciso reducir la dosis inicial de Jakavi en los pacientes con disfunción hepática. Las modificaciones adicionales de la dosis dependerán de la seguridad y la eficacia del medicamento.

Interacciones

Cuando Jakavi deba administrarse junto con inhibidores potentes de la CYP3A4 o inhibidores moderados duales de la CYP2C9 y la CYP3A4 (p. ej., fluconazol), se ha de reducir la dosis en un 50%.

Efectos de la retirada

Cabe esperar un retorno de los síntomas relacionados con la mielofibrosis tras la retirada del tratamiento

Reacciones Adversas

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

En el programa de estudios clínicos, la gravedad de las reacciones adversas se evaluó aplicando los Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), que definen los grados de gravedad (grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo y grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante).

Tabla 1 Categoría de frecuencia de las reacciones adversas comunicadas en los estudios de fase III (COMFORT-I, COMFORT-II, RESPONSE, RESPONSE-2)

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
Infecciones e infestaciones		
Infecciones urinarias ¹	Muy frecuente	Frecuente
<u>Neumonía</u> ¹	<u>Frecuente</u>	-
Herpes zóster ¹	Frecuente	Frecuente
Tuberculosis*	Infrecuente	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ²		
CTCAE ¹ , grado 4 (<6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (<8,0 – 6,5 g/dl)	Muy frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trombocitopenia ²		

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
CTCAE, grado 4 (<25 000/mm ³)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, grado 3 (50 000 – 25 000/mm ³)	Frecuente	Frecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Neutropenia ²		
CTCAE, grado 4 (<500/mm ³)	Frecuente	–
CTCAE, grado 3 (<1000 – 500/mm ³)	Frecuente	–
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	–
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Aumento de peso ¹	Muy frecuente	Frecuente
Hipercolesterolemia ²		
CTCAE, grados 1 y 2	Muy frecuente	Muy frecuente
Hipertrigliceridemia ²		
CTCAE, grado 1	–	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ¹	Muy frecuente	Muy frecuente
Cefalea ¹	Muy frecuente	–
Trastornos gastrointestinales		
Flatulencia ¹	Frecuente	–
Estreñimiento ¹	–	Frecuente
Trastornos hepatobiliares		
Aumento de alanina-aminotransferasa ²		
CTCAE, grado 3 (> 5 x – 20 x LSN)	Frecuente	Infrecuente
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de aspartato-aminotransferasa ²		
CTCAE, cualquier grado	Muy frecuente	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Equimosis ¹	Muy frecuente	–
Trastornos vasculares		
Hipertensión ¹	–	Frecuente

Reacciones adversas y grado según los CTCAE ³	Categoría de frecuencia en pacientes con mielofibrosis	Categoría de frecuencia en pacientes con policitemia vera
¹ Frecuencia basada en datos sobre eventos adversos. ² Frecuencia basada en cifras de laboratorio. ³ Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0; grado 1 = leve, grado 2 = moderado, grado 3 = severo, grado 4 = potencialmente mortal o incapacitante. LSN = límite superior del intervalo normal de valores * La frecuencia se basa en todos los pacientes expuestos al ruxolitinib de los ensayos clínicos (N=4755)		

3.1.2.10. PALSEX

Expediente : 20065416
 Radicado : 2017091017
 Fecha : 29/06/2017
 Interesado : Novamed S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20mg de Tadalafilo

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones: Alergia al tadalafilo o cualquiera de los componentes de la fórmula. Pacientes que estén utilizando medicamentos que contengan mononitratos o dinitrato de isosorbide o parches de nitroglicerina. (o cualquier forma de nitrato orgánico). Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática. Advertencias y precauciones especiales para su empleo: existe riesgo de presentar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. No se deben utilizar en hombres con enfermedades cardíacas para los que la actividad sexual está desaconsejada. Si se produce disminución o pérdida repentina de la visión se debe suspender el uso del medicamento. Usar con precaución en pacientes con enfermedades que les puedan predisponer al priapismo o en pacientes con deformaciones anatómicas del pené. No se recomienda su uso con otros medicamentos indicados en la disfunción eréctil. Se debe tener cuidado en pacientes que estén tomando bloqueantes alfa adrenérgico, como la doxazosina, dado que una administración simultánea puede producir una hipotensión.

sintomática. Riesgo de hipotensión arterial con el uso concomitante de este medicamento con alcohol y el riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos Y productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil y para el tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar como monoterapia o asociado a antagonista de receptor de endotelina.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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:

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Hipertensión arterial pulmonar clasificada por la organización mundial de la salud como clase II y III únicamente asociado a antagonista de receptor de endotelina

No se acepta el uso en monoterapia en hipertensión arterial pulmonar por cuanto los estudios clínicos presentados no evidencian la real utilidad en esta condición.

3.1.2.11. METREXATO®(METOTREXATO SODICO 2,5 MG)

Expediente : 20109362
Radicado : 2016185060 / 2017086232
Fecha : 20/06/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 2.5mg de Metotrexato Sódico equivalente a metotrexato

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la

leucemia linfocítica aguda, linfoma y psoriasis. Artritis psoriática, y alternativo en artritis reumatoide.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, daño hepático y/o renal, discrasias sanguíneas preexistentes.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Adicionalmente presenta alcance adjuntando literatura médica.

Nuevas indicaciones:

- Coadyuvante en el tratamiento de tumores de trofoblasto, tumores testiculares, coriocarcinoma y mola hidatidiforme y en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, Linfoma y psoriasis. Artritis Psoriática, antiinmunopatías tales como artritis reumatoide.
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkin

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.

3.1.2.12. CITARABINA 500 mg/10 mL

Expediente : 20014765
Radicado : 2016185066 / 2017086233
Fecha : 20/06/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada frasco ampolla con 10mL de solución inyectable contiene 500mg de Citarabina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos para la inducción de la remisión y/ o mantenimiento en pacientes con leucemia aguda mieloide de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a éste medicamento. Embarazo, adminístrese con precaución en pacientes con depresión de la médula ósea seguida a radio terapia o terapia o terapia con otros antineoplásicos, durante la terapia de inducción, deberá realizarse recuentos diarios de plaquetas y leucocitos y realizarse exámenes de médula ósea, después de que los blastos hayan desaparecido de la sangre periférica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Adicionalmente presenta alcance con el fin de allegar literatura médica del uso efectivo y seguro de la citarabina en los protocolos quimioterapéuticos para tratar neoplasias hematológicas como histiocitosis de células de Langerhans, linfomas o leucemia mieloide (LMA)

Nuevas indicaciones:

- Solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos para la inducción de la remisión y/ o mantenimiento en pacientes con leucemia aguda mieloide de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia.
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkin B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 incluye el estadio III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95
- Uso pediátrico específicamente en linfoma No Hodgkinanaplástico de célula grande en estados I y II con protocolo BFM 90/95
- Uso pediátrico específicamente en linfoma anaplásico en estados avanzados con el protocolo BFM 90/95
- Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkinlinfoblástico

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

Nuevas indicaciones

Solo o en combinación con otros agentes antineoplásicos para la inducción de la remisión y/ o mantenimiento en pacientes con leucemia aguda mieloide de niños y adultos. Útil en el tratamiento de otras leucemias tales como leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica crónica y eritroleucemia.

- **Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkin B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 incluye el estadio III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95**
- **Uso pediátrico específicamente en linfoma No Hodgkinanaplástico de célula grande en estados I y II con protocolo BFM 90/95**
- **Uso pediátrico específicamente en linfoma anaplásico en estados avanzados con el protocolo BFM 90/95**
- **Uso pediátrico específicamente en linfoma no Hodgkinlinfoblástico**

3.1.2.13. BLEOMICINA 15 UI

Expediente : 20092577
Radicado : 2016185070 / 2017086231
Fecha : 20/06/2017
Interesado : Blau Farmacéutica Colombia S.A.S

Composición: Cada ampolla contiene 15UI de Bleomicina (Sulfato)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, grupos etareos menores hasta que se demuestre su inocuidad. Reacciones de tipo anafiláctico concomitante. Adminístrese con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas, renales y pulmonares. Uso concomitante con otros antineoplásicos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la modificación de indicaciones, para el producto de la referencia.

Adicionalmente allega alcance con el fin de allegar literatura médica del uso efectivo de la Bleomicina en los protocolos quimioterapéuticos para tratar el linfoma hodking en adultos como en pediatría.

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en el tratamiento de carcinoma de células escamosas, carcinoma testicular y linfomas. Uso pediátrico en las indicaciones oncológicas.

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.

**3.1.2.14. VIREX 400 mg TABLETAS
VIREX TABLETAS 200 mg
VIREX Z (800mg)
VIREX FORTE
VIREX SUSPENSION**

Expediente : 19953713 / 33815 / 19930982 / 20040100 / 19913337
Radicado : 2016184016/2016185658/2016185659/2016185661/2016185662/
2017085733 / 2017085729
Fecha : 16/06/2017
Interesado : Grünenthal Colombiana S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 400mg de Aciclovir Base
Cada tableta contiene 200mg de Aciclovir Base
Cada tableta contiene 800mg de Aciclovir Base
Cada 32.2 g de polvo para reconstituir a 100mL contiene: 8 gramos de Aciclovir
Cada 32.2 g de polvo para reconstituir a 100mL contiene: 4 gramos de Aciclovir
Forma farmacéutica: Tableta, Suspensión

Indicaciones:

- Tableta:
Tratamiento de infecciones causadas por virus herpes simple tipo 1, virus herpes simple tipo 2 y virus varicela zoster.

Pacientes adultos herpes labial: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de herpes labial. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Herpes genital: episodio inicial: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento del episodio inicial de herpes genital en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición

de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente. Episodios recurrentes: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de episodios recurrentes de herpes genital en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

Terapia supresiva: Virex® se encuentra indicado como terapia de supresión crónica de episodios recurrentes de herpes genital en pacientes inmunocompetentes y en adultos infectados por el VIH. No han sido establecidas la eficacia y seguridad de Virex® para la supresión del herpes genital después de 1 año en pacientes inmunocompetentes y más allá de los 6 meses en pacientes infectados por el VIH. Reducción de la transmisión: Virex® se encuentra indicado para la reducción de la probabilidad de transmisión de herpes genital en adultos inmunocompetentes. No se ha establecido la eficacia de Virex® para la reducción de transmisión de herpes genital 12 meses después de cambiar de pareja. No se ha establecido la eficacia de Virex® para la reducción de transmisión del herpes genital en personas con múltiples parejas y parejas no heterosexuales. Las prácticas de relaciones sexuales seguras deben ser utilizadas con terapia de supresión. Herpes zoster: Virex® se encuentra indicado en el tratamiento de herpes zoster en adultos inmunocompetentes. Se ha establecido que la eficacia del tratamiento con Virex® es mayor si el tratamiento se inicia antes de 72 horas de la aparición de los síntomas. Pacientes pediátricos Virex® tabletas puede ser utilizado por pacientes pediátricos que puedan deglutir tabletas para el tratamiento de herpes labial, herpes genital inicial o recurrente y de varicela. La decisión de que presentación escoger (200, 400 u 800) dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

- Suspensión:
Puede ser utilizado en niños mayores de 2 años en el tratamiento de infecciones por virus herpes simple tipo I y tipo II y virus varicela zoster, tales como herpes labial, herpes genital inicial o recurrente y varicela.

Contraindicaciones:

- Tableta:
Hipersensibilidad al aciclovir. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal

Se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al aciclovir o al valaciclovir, o cualquier componente de la fórmula.

Advertencias: Virex® tabletas 200, 400 y 800 mg y suspensión están destinadas a administración oral exclusivamente. Falla renal, en algunos casos resultando en la muerte, se ha visto con el tratamiento con aciclovir. Insuficiencia renal aguda casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

- pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Virex a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada.
- pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: se debe tener precaución al administrar virex® a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.
- pacientes sin una adecuada hidratación: la precipitación de aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / ml) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes. En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada. Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome hemolítico urémico (SPTT / SHU) en ensayos clínicos de aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con sida avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con virex® debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa

con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®.

Herpes zoster: se debe aconsejar al paciente iniciar tratamiento tan pronto como sea posible después del diagnóstico de herpes zoster, ya que no hay datos de inicio del tratamiento 72 horas después de la aparición del RASH.

Herpes genital: los pacientes deben ser informados de que Virex® no cura el herpes genital. No hay datos que evalúen si Virex® previene la transmisión a otros de la infección. Ya que el herpes genital, es una enfermedad de transmisión sexual.

- Suspensión:
Hipersensibilidad al aciclovir. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017007222, emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.3.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Inserto versión V 2.0 de 28/11/2016
- Información para prescribir CCDS V 2.0 de 28/11/2016

Nueva dosificación:

Posología y método de administración:

Posología

Tabla 1 Resumen: Pueden no estar todas las dosis recomendadas en todos los casos.

Herpes Oral	Primer episodio	Tabletas 200 mg 5 veces día por 5 días
	y recurrencias	Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a
		Ung. 5% 5 veces día por 4 días

		Suspensión 20mg/kg 5 veces día por 5 días**
Herpes Genital	Primer episodio	Tabletas 200 mg 5 veces día por 7-10 días
		Tabletas 400 mg 3 veces día por 7-10 días ^a
		Intravenoso 10mg/k/dosis 3 veces día 7-14 días ***
	Recurrente	Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a
		Tabletas 800 mg 2 veces día por 5 días
Supresión	Tabletas 400 mg 2 veces día	
Queratoconjuntivitis Herpética (HSV)	Primer episodio y recurrencias	Tabletas 400 mg 5 veces día por 10 días
		Ungüento oftálmico 5 veces día por 14 días *
		Intravenoso 5 mg/k/dosis 3 veces día por 7-14 días ***
Herpes Neonatal		Intravenoso 20 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días
Encefalitis Herpética		Intravenoso 10-15 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días ****
Virus Varicela Zoster	Varicela	Tabletas 800 mg 5 veces día por 5-7 días ^b
		Suspensión 20mg/kg 4 veces día por 5 días** ^c
		Intravenoso 10 mg/k/dosis 3 veces día por 7 días ^d
	Herpes Zoster	Tabletas 800 mg 5 veces día por 7-10 días

** Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

*** En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 400 mg vía oral 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.

**** Dosis en adultos. En neonatos se manejan los mismos esquemas que en herpes neonatal.

A. En pacientes inmunocomprometidos la dosis recomendada por vía oral son tabletas de 400mg 5 veces al día por 7-10 días.

B. En los casos de Varicela durante el embarazo, se puede considerar utilizar esta dosis únicamente durante los primeros 10 días después del contacto.

C. La terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa.

D. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 800 mg 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml. Vale la pena resaltar que 5ml de Virex Forte contienen 400 mg de Aciclovir y 5ml de Virex Suspensión contienen 200 mg de Aciclovir. Es decir una tableta de Virex 400mg corresponden a 5ml de Virex Forte. La decisión de que presentación escoger dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

El tratamiento debe iniciarse preferiblemente en las primeras 48 a 72 horas de aparición de los signos o síntomas (ardor, prurito, entre otros). La dosis y duración del tratamiento con Aciclovir varía según la enfermedad a tratar, los síntomas y el estado inmune del paciente. No se deben aplicar más de 800 mg por dosis o más de 4 gramos al día.

Herpes oral:

La dosis recomendada de Virex® tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes oral es de una tableta 5 veces al día por 5 días.

De Virex® tabletas 400 mg para el tratamiento del herpes oral es de una tableta tres veces al día por 5 días.

La dosis recomendada de Virex® suspensión y Virex® Forte en niños es de 20 mg/kg 5 veces día por 5 días, esta dosis es en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml.

Herpes genital: Episodio inicial: La dosis recomendada de Virex® tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 5 veces al día por 7 - 10 días.

La dosis recomendada de Virex® tabletas 400 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 3 veces al día por 7 – 10 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Episodios recurrentes: La dosis recomendada de Virex® tabletas para el tratamiento del herpes genital recurrente es de 400 mg tres veces al día durante 5 días o 800mg dos veces al día por 5 días.

Terapia supresiva: La dosis recomendada de Virex® para terapia de supresión crónica de herpes genital recurrente es de 400 mg dos veces al día. Puede utilizarse hasta por 12 meses, después de este tiempo se recomienda revisar si debe continuarse el medicamento.

Queratoconjuntivitis Herpética: La primera línea para estas manifestaciones herpéticas es intravenoso. En caso de requerir tratamiento con tabletas se recomienda utilizar tabletas 400 mg 5 veces al día por 10 días.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml.

Varicela primaria: En niños la terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa. Se recomienda utilizar Virex® suspensión o Virex® Forte a dosis 20mg/k cuatro veces al día por 5 días. Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

En adultos se recomienda utilizar Virex® Z 800 mg 5 veces al día por 7 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Herpes Zoster: La dosis recomendada de Virex® tabletas de 800 mg para el tratamiento de herpes zoster es de una tableta cinco veces al día durante 7 o 10 días según sea el caso. El tratamiento debe ser iniciado ante el primer signo o síntoma de herpes zoster y es más eficaz cuando se inicia dentro de las 48 primeras horas de la aparición de la erupción. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml.

Pacientes con Insuficiencia Renal (Tabla 2) La dosis debe modificarse en los siguientes casos como esta descrito a continuación

DOSIFICACIÓN	Aclaramiento de	AJUSTE DE DOSIS
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima		   

NORMAL	Creatinina (ml/min)	DOSIS (mg)	Frecuencia o intervalo
200 mg 5 veces al día	>10	200	5 veces al día
	0-10	200	cada 12 horas
400 mg 3 veces al día	>10	400	3 veces al día
	0-10	200	Cada 12 horas
800 mg 5 veces al día	25-10	800	Cada 8 horas
	0-10	800	Cada 12 horas

Hemodiálisis: Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración de Virex® es de aproximadamente 5 horas. Esto resulta en la disminución de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática después de un periodo de 6 horas de hemodiálisis. El esquema de dosificación debe ajustarse para que el paciente reciba una dosis después de cada diálisis.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 y Virus Varicela Zoster.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Virex® se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir o al Valaciclovir, o cualquier componente de la formula.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Virex® tabletas 200, 400 y 800 mg, Suspensión y Forte están destinadas a administración oral exclusivamente. Falla renal, en algunos casos resultando en la muerte, se ha visto con el tratamiento con Aciclovir.

Insuficiencia Renal Aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

- Pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Virex a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada.
- Pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: Se debe tener precaución al administrar Virex® a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.
- Pacientes sin una adecuada hidratación: La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / ml) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes.

En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada.

Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU)

En ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Virex® debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes

Los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®

Herpes Zoster: Se debe aconsejar al paciente iniciar tratamiento tan pronto como sea posible después del diagnóstico de Herpes Zoster, ya que no hay datos de inicio del tratamiento 72 horas después de la aparición del Rash.

Herpes Genital: Los pacientes deben ser informados de que Virex® no cura el herpes genital. No hay datos que evalúen si Virex® previene la transmisión a otros de la infección. Ya que el herpes genital, es una enfermedad de transmisión sexual.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La coadministración con Probenecid y Cimetidina aumenta la vida media de Aciclovir y la Concentración plasmática del medicamento.

El uso de Aciclovir puede reducir la eficacia de medicamentos como tizanidina, ácido valproico, divalproato y fenitoina.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría B.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Valaciclovir o Aciclovir en mujeres embarazadas. Con base en datos de registro prospectivo de 749 embarazos, la tasa global de defectos de nacimiento en los bebés expuestos al Aciclovir en el útero es similar a la tasa de los menores de edad en población general. Virex® debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Un registro epidemiológico prospectivo del uso de Aciclovir durante el embarazo dio inicio en 1984 y terminó en abril de 1999. En este registro se realizó seguimiento a 749 embarazos, estas mujeres fueron expuestas a Aciclovir sistémico durante el primer trimestre de su embarazo, de estos embarazos se obtuvieron 756 neonatos. La tasa de ocurrencia de defectos de nacimiento se aproxima a la que se encuentra en la población general. Sin embargo, el bajo número de registro es insuficiente para evaluar el riesgo de los defectos menos comunes o para dar conclusiones fiables o definitivas con respecto a la seguridad del Aciclovir en mujeres embarazadas y los fetos en desarrollo.

En estudios de reproducción realizados en animales con dosis orales que proporcionaban hasta 10 y 7 veces los niveles plasmáticos humanos, durante el período de organogénesis principal en ratas y conejos, no revelaron evidencia de teratogénesis.

Lactancia

Después de la administración oral de una dosis de 500 mg de Virex® a 5 madres lactando, la concentración máxima de Aciclovir en leche materna alcanzo de 0,5 a 2,3 veces (media 1.4) la concentración sérica en circulación sistémica de la madre. El área bajo la curva (AUC) de Aciclovir en leche materna tuvo un rango entre 1.4 a 2.6 veces (media 2.2) que el AUC sérico de la madre. Una dosis materna de 500 mg de Virex® dos veces al día le proveería a un lactante una dosis oral de Aciclovir de 0.6mg/kg/día. Esto resultaría en menos del 2% de la exposición

alcanzada con una dosis estándar para neonatos de 30mg/kg/día de Aciclovir intravenoso. Se debe tener precaución al administrar Virex® a la madre lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se conocen reportes del medicamento que indiquen que este puede alterar la capacidad de reacción del paciente, por tanto no se contraindica su uso para realizar actividades como conducir, operar maquinarias u otras actividades que requieran ánimo vigilante. Sin embargo, si el paciente llegara a presentar algún tipo de alteración en su capacidad de reacción, se recomienda no realizar este tipo de actividades o suspender el medicamento según sea necesario.

Reacciones Adversas

Según enfermedad tratada se han observada los siguientes:

Herpes simple esquemas cortos: Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos de herpes genital fueron náuseas y vomito en 2.7% de los pacientes que recibieron el medicamento.

Administración a largo plazo: El evento adverso reportado con mayor frecuencia en tratamientos de supresión durante un año de tratamiento fueron náusea (4.8%) y diarrea (2.4%).

Herpes Zoster: El evento adverso más frecuente en ensayos clínicos de herpes zoster fue mareo (11.5%).

Varicela: El evento adverso más frecuente reportado en tres ensayos clínicos de tratamiento de varicela en niños con suspensión oral fue diarrea en 3.2% de 498 pacientes.

Reportados durante la practica clínica

Los siguientes han sido reportados por lo menos una vez en el periodo postcomercialización y algunos de ellos no se asegura que se hayan presentado debido al consumo de Aciclovir. Debido a que son reportados espontáneamente, no se puede realizar un estimado de prevalencia en la población general.

Generales: Anafilaxis, angioedema, fiebre, cefalea, edema periférico.

Sistema nervioso: Agitación, ataxia, coma, confusión, mareo, disartria, encefalopatía, alucinaciones, parestesia, convulsiones, somnolencia y tremor.

Digestivo: Diarrea, náusea, dolor estomacal.

Hematológico y linfático: Anemia, vasculitis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.

Tracto hepatobiliar y páncreas: Pruebas de función hepática alteradas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, ictericia.

Sobredosis

Se han reportado sobredosis de toma hasta de 20 gramos. Dentro de los eventos adversos que se han asociado a esto se ha presentado agitación, coma, convulsiones y letargia. La precipitación del Aciclovir en los túbulos renales puede ocurrir cuando la solubilidad se excede de 2.5mg/ml en el fluido intratubular.

Sobredosis se ha reportado posterior a la inyección de bolos de medicamento o de dosis inapropiadamente altas. Esto ha resultado en aumentos del BUN y de la creatinina y falla renal consecuente. Si existe falla renal y anuria, el paciente podría beneficiarse de hemodiálisis.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 08 de 2017, numeral 3.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- **Modificación de dosificación.**
- **Modificación de indicaciones.**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.**
- **Inserto versión V 2.0 de 28/11/2016**
- **Información para prescribir CCDS V 2.0 de 28/11/2016**

Nueva dosificación:

Posología y método de administración:

Posología

Tabla 1 Resumen: Pueden no estar todas las dosis recomendadas en todos los casos.

Herpes Oral	Primer episodio	Tabletas 200 mg 5 veces día por 5 días			
		Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a			
de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima					

	y recurrencias	Ung. 5% 5 veces día por 4 días
		Suspensión 20mg/kg 5 veces día por 5 días**
Herpes Genital	Primer episodio	Tabletas 200 mg 5 veces día por 7-10 días
		Tabletas 400 mg 3 veces día por 7-10 días ^a
		Intravenoso 10mg/k/dosis 3 veces día 7-14 días ***
	Recurrente	Tabletas 400 mg 3 veces día por 5 días ^a
		Tabletas 800 mg 2 veces día por 5 días
	Supresión	Tabletas 400 mg 2 veces día
Queratoconjuntivitis Herpética (HSV)	Primer episodio y recurrencias	Tabletas 400 mg 5 veces día por 10 días
		Ungüento oftálmico 5 veces día por 14 días *
		Intravenoso 5 mg/k/dosis 3 veces día por 7-14 días ***
Herpes Neonatal		Intravenoso 20 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días
Encefalitis Herpética		Intravenoso 10-15 mg/k/dosis 3 veces día por 14-21 días ****
Virus Varicela Zoster	Varicela	Tabletas 800 mg 5 veces día por 5-7 días ^b
		Suspensión 20mg/kg 4 veces día por 5 días** ^c
		Intravenoso 10 mg/k/dosis 3 veces día por 7 días ^d
	Herpes Zoster	Tabletas 800 mg 5 veces día por 7-10 días

**** Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.**

***** En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 400 mg vía oral 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.**

****** Dosis en adultos. En neonatos se manejan los mismos esquemas que en herpes neonatal.**

A. En pacientes inmunocomprometidos la dosis recomendada por vía oral son tabletas de 400mg 5 veces al día por 7-10 días.

B. En los casos de Varicela durante el embarazo, se puede considerar utilizar esta dosis únicamente durante los primeros 10 días después del contacto.

C. La terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa.

D. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa. Una vez instaurado el tratamiento se puede evaluar el cambio a vía oral tabletas 800 mg 5 veces al día para completar esquema en caso de requerirse.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml. Vale la pena resaltar que 5ml de Virex Forte contienen 400 mg de Aciclovir y 5ml de Virex Suspensión contienen 200 mg de Aciclovir. Es decir una tableta de Virex 400mg corresponden a 5ml de Virex Forte. La decisión de que presentación escoger dependerá de la decisión del clínico y la dosis requerida por cada paciente.

El tratamiento debe iniciarse preferiblemente en las primeras 48 a 72 horas de aparición de los signos o síntomas (ardor, prurito, entre otros). La dosis y duración del tratamiento con Aciclovir varía según la enfermedad a tratar, los síntomas y el estado inmune del paciente. No se deben aplicar más de 800 mg por dosis o más de 4 gramos al día.

Herpes oral:

La dosis recomendada de Virex® tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes oral es de una tableta 5 veces al día por 5 días.

De Virex® tabletas 400 mg para el tratamiento del herpes oral es de una tableta tres veces al día por 5 días.

La dosis recomendada de Virex® suspensión y Virex® Forte en niños es de 20 mg/kg 5 veces día por 5 días, esta dosis es en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml.

Herpes genital: Episodio inicial: La dosis recomendada de Virex® tabletas 200 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 5 veces al día por 7 - 10 días.

La dosis recomendada de Virex® tabletas 400 mg para el tratamiento de herpes genital primer episodio es de una tableta 3 veces al día por 7 – 10 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Episodios recurrentes: La dosis recomendada de Virex® tabletas para el tratamiento del herpes genital recurrente es de 400 mg tres veces al día durante 5 días o 800mg dos veces al día por 5 días.

Terapia supresiva: La dosis recomendada de Virex® para terapia de supresión crónica de herpes genital recurrente es de 400 mg dos veces al día. Puede utilizarse hasta por 12 meses, después de este tiempo se recomienda revisar si debe continuarse el medicamento.

Queratoconjuntivitis Herpética: La primera línea para estas manifestaciones herpéticas es intravenoso. En caso de requerir tratamiento con tabletas se recomienda utilizar tabletas 400 mg 5 veces al día por 10 días.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml.

Varicela primaria: En niños la terapia antiviral debe utilizarse únicamente en aquellos pacientes que tengan riesgo de presentar enfermedad severa. Se recomienda utilizar Virex® suspensión o Virex® Forte a dosis 20mg/k cuatro veces al día por 5 días. Dosis en niños mayores de 2 años. En niños mayores de 40 kilos se recomienda usar dosis de adultos. No administrar más de 800 mg/dosis.

En adultos se recomienda utilizar Virex® Z 800 mg 5 veces al día por 7 días.

En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

Herpes Zoster: La dosis recomendada de Virex® tabletas de 800 mg para el tratamiento de herpes zoster es de una tableta cinco veces al día durante 7 o 10 días según sea el caso. El tratamiento debe ser iniciado ante el primer signo o síntoma de herpes zoster y es más eficaz cuando se inicia dentro de las 48 primeras horas de la aparición de la erupción. En pacientes inmunocomprometidos se considera como primera opción utilizar la vía intravenosa.

En el caso de que el clínico prefiera usar Virex® Suspensión y Virex Forte en pacientes adultos por circunstancias propias del paciente, la dosificación corresponderá a los mismos miligramos de las tabletas equiparado a mg por ml.

Pacientes con Insuficiencia Renal (Tabla 2) La dosis debe modificarse en los siguientes casos como esta descrito a continuación

DOSIFICACIÓN NORMAL	Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	AJUSTE DE DOSIS	
		DOSIS (mg)	Frecuencia o intervalo
200 mg 5 veces al día	>10	200	5 veces al día
	0-10	200	cada 12 horas
400 mg 3 veces al día	>10	400	3 veces al día
	0-10	200	Cada 12 horas
800 mg 5 veces al día	25-10	800	Cada 8 horas
	0-10	800	Cada 12 horas

Hemodiálisis: Durante la hemodiálisis, la vida media de Aciclovir después de la administración de Virex® es de aproximadamente 5 horas. Esto resulta en la disminución de aproximadamente el 60% de la concentración plasmática después de un periodo de 6 horas de hemodiálisis. El esquema de dosificación debe ajustarse para que el paciente reciba una dosis después de cada diálisis.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de infecciones causadas por Virus Herpes Simple Tipo 1, Virus Herpes Simple Tipo 2 y Virus Varicela Zoster.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Virex® se encuentra contraindicado en pacientes que han presentado hipersensibilidad al Aciclovir o al Valaciclovir, o cualquier componente de la formula.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Virex® tabletas 200, 400 y 800 mg, Suspensión y Forte están destinadas a administración oral exclusivamente. Falla renal, en algunos casos resultando en la muerte, se ha visto con el tratamiento con Aciclovir.

Insuficiencia Renal Aguda

Casos de insuficiencia renal aguda se han reportado en:

- **Pacientes adultos mayores con o sin función renal reducida. Se debe tener precaución al administrar Virex a pacientes geriátricos y se recomienda reducir la dosis en pacientes con función renal alterada.**
- **Pacientes que reciben fármacos nefrotóxicos: Se debe tener precaución al administrar Virex® a pacientes que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos.**
- **Pacientes sin una adecuada hidratación: La precipitación de Aciclovir en los túbulos renales se puede producir cuando la solubilidad (2,5 mg / ml) se excede en el líquido intratubular. La hidratación adecuada debe mantenerse en todos los pacientes.**

En caso de insuficiencia renal aguda y anuria, el paciente puede beneficiarse de la hemodiálisis hasta que la función renal es restaurada.

Síndrome de púrpura trombocitopénica trombótica/ Síndrome Hemolítico Urémico (SPTT / SHU)

En ensayos clínicos de Aciclovir se han reportado casos de SPTT / SHU en pacientes con SIDA avanzado, pacientes que recibieron trasplante alogénico de médula ósea y en pacientes que han recibido trasplante renal, algunos de estos casos resultaron en muerte. El tratamiento con Virex® debe interrumpirse inmediatamente si aparecen signos clínicos, síntomas y alteraciones de pruebas de laboratorio compatibles con SPTT / SHU.

Advertencias que deben darse a los pacientes

Los pacientes deben ser instruidos a consultar su médico si presenta algún tipo de reacción adversa con el medicamento, si queda embarazada o planea estarlo y si van a dar lactancia a su hijo mientras se encuentra en tratamiento con Virex®

Herpes Zoster: Se debe aconsejar al paciente iniciar tratamiento tan pronto como sea posible después del diagnóstico de Herpes Zoster, ya que no hay datos de inicio del tratamiento 72 horas después de la aparición del Rash.

Herpes Genital: Los pacientes deben ser informados de que Virex® no cura el herpes genital. No hay datos que evalúen si Virex® previene la transmisión a otros de la infección. Ya que el herpes genital, es una enfermedad de transmisión sexual.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La coadministración con Probenecid y Cimetidina aumenta la vida media de Aciclovir y la Concentración plasmática del medicamento.

El uso de Aciclovir puede reducir la eficacia de medicamentos como tizanidina, ácido valproico, divalproato y fenitoina.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Categoría B.

No hay estudios adecuados y bien controlados de Valaciclovir o Aciclovir en mujeres embarazadas. Con base en datos de registro prospectivo de 749 embarazos, la tasa global de defectos de nacimiento en los bebés expuestos al Aciclovir en el útero es similar a la tasa de los menores de edad en población general. Virex® debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Un registro epidemiológico prospectivo del uso de Aciclovir durante el embarazo dio inicio en 1984 y terminó en abril de 1999. En este registro se realizó seguimiento a 749 embarazos, estas mujeres fueron expuestas a Aciclovir sistémico durante el primer trimestre de su embarazo, de estos embarazos se obtuvieron 756 neonatos. La tasa de ocurrencia de defectos de nacimiento se aproxima a la que se encuentra en la población general. Sin embargo, el bajo número de registro es insuficiente para evaluar el riesgo de los defectos menos comunes o para dar conclusiones fiables o definitivas con respecto a la seguridad del Aciclovir en mujeres embarazadas y los fetos en desarrollo.

En estudios de reproducción realizados en animales con dosis orales que proporcionaban hasta 10 y 7 veces los niveles plasmáticos humanos, durante el período de organogénesis principal en ratas y conejos, no revelaron evidencia de teratogénesis.

Lactancia

Después de la administración oral de una dosis de 500 mg de Virex® a 5 madres lactando, la concentración máxima de Aciclovir en leche materna alcanzo de 0,5 a 2,3 veces (media 1.4) la concentración sérica en circulación sistémica de la madre. El área bajo la curva (AUC) de Aciclovir en leche materna tuvo un rango entre 1.4 a 2.6 veces (media 2.2) que el AUC sérico de la madre. Una dosis materna de 500 mg de Virex® dos veces al día le proveería a un lactante una dosis oral de Aciclovir de 0.6mg/kg/día. Esto resultaría en menos del 2% de la exposición alcanzada con una dosis estándar para neonatos de 30mg/kg/día de Aciclovir intravenoso. Se debe tener precaución al administrar Virex® a la madre lactante.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar máquinas

No se conocen reportes del medicamento que indiquen que este puede alterar la capacidad de reacción del paciente, por tanto no se contraindica su uso para realizar actividades como conducir, operar maquinarias u otras actividades que requieran ánimo vigilante. Sin embargo, si el paciente llegara a presentar algún tipo de alteración en su capacidad de reacción, se recomienda no realizar este tipo de actividades o suspender el medicamento según sea necesario.

Reacciones Adversas

Según enfermedad tratada se han observada los siguientes:

Herpes simple esquemas cortos: Los eventos adversos reportados con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos de herpes genital fueron náuseas y vomito en 2.7% de los pacientes que recibieron el medicamento.

Administración a largo plazo: El evento adverso reportado con mayor frecuencia en tratamientos de supresión durante un año de tratamiento fueron nausea (4.8%) y diarrea (2.4%).

Herpes Zoster: El evento adverso más frecuente en ensayos clínicos de herpes zoster fue mareo (11.5%).

Varicela: El evento adverso más frecuente reportado en tres ensayos clínicos de tratamiento de varicela en niños con suspensión oral fue diarrea en 3.2% de 498 pacientes.

Reportados durante la practica clínica

Los siguientes han sido reportados por lo menos una vez en el periodo postcomercialización y algunos de ellos no se asegura que se hayan presentado debido al consumo de Aciclovir. Debido a que son reportados espontáneamente, no se puede realizar un estimado de prevalencia en la población general.

Generales: Anafilaxis, angioedema, fiebre, cefalea, edema periférico.

Sistema nervioso: Agitación, ataxia, coma, confusión, mareo, disartria, encefalopatía, alucinaciones, parestesia, convulsiones, somnolencia y tremor.

Digestivo: Diarrea, náusea, dolor estomacal.

Hematológico y linfático: Anemia, vasculitis, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.

Tracto hepatobiliar y páncreas: Pruebas de función hepática alteradas, hepatitis, hiperbilirrubinemia, ictericia.

Sobredosis

Se han reportado sobredosis de toma hasta de 20 gramos. Dentro de los eventos adversos que se han asociado a esto se ha presentado agitación, coma, convulsiones y letargia. La precipitación del Aciclovir en los túbulos renales puede ocurrir cuando la solubilidad se excede de 2.5mg/ml en el fluido intratubular.

Sobredosis se ha reportado posterior a la inyección de bolos de medicamento o de dosis inapropiadamente altas. Esto ha resultado en aumentos del BUN y de la creatinina y falla renal consecuyente. Si existe falla renal y anuria, el paciente podría beneficiarse de hemodiálisis.

3.3.16 TARCEVA

Expediente : 19961228 / 19961229
Radicado : 2016010055 / 2016010056 / 2017083820
Fecha : 14/06/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada tableta contiene 150mg de Erlotinib
Cada tableta contiene 100mg de Erlotinib

Forma farmacéutica: Tableta

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos Y productos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2017020364 en los siguientes aspectos:

1. Revocar el Artículo primero en el sentido como nuevas indicaciones:

Carcinoma pulmonar no microcítico:

Tarceva está indicado como tratamiento de primera línea y el tratamiento de mantenimiento del carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

Tarceva está indicado asimismo para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico tras el fracaso de al menos una pauta de quimioterapia anterior en pacientes portadores de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Carcinoma pancreático:

Tarceva en combinación con gemcitabina está indicado como tratamiento de primera línea del carcinoma pancreático localmente avanzado, irresecable o metastásico

2. Revocar el artículo segundo en el sentido de aprobar el inserto e información para prescribir versión Octubre de 2015 – CDS16.0 que contiene las indicaciones solicitadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica el concepto del Acta No. 30 de 2016, numeral 3.3.18., por cuanto lo presentado y el estado del arte no muestra evidencia de la real utilidad en la indicación solicitada.

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1. BLINCYTO® 38,5 µg/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 2017085356
Fecha : 16/06/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada vial contiene 38.5mcg de Blinatumomab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstitución

Indicaciones: Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en recaída o refractaria.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad

Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto

Precauciones y advertencias: Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben BLINCYTO. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blincyto y la mayoría de eventos resolvieron. Infrecuentemente, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente. El manejo de infecciones puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Blincyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter.

Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrófaga (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blincyto (ciclo 1, días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC).

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo infradosis y sobredosis).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT) y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco postcomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo BLINCYTO, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes

Reacciones adversas: Ensayos Clínicos

Pivotal

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar(SOC) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia ¹	Muy Común	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	Muy Común	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar(SOC) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
febril	Común		(21,3)						
Trombocitopenia ²	Muy Común	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy Común	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Común	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Común	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Común	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Común	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematófaga	Común	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia ⁷	Muy Común	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia ⁸	Muy Común	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁹	Muy Común	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Común	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ¹⁰	Común	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Común	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirrubinemia ¹¹	Común	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar(SOC) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Común	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Común	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	Poco común	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy Común	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Común	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy Común	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Común	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹²	Muy Común	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Común	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Común	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas	Muy Común	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar(SOC) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
hepáticas ¹³	Común								
Disminución de inmunoglobulinas ¹⁴	Común	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Común	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Común	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Común	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy Común	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Común	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Común	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy Común	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Común	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Común	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Común	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Común	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Común	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Común	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar(SOC) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Convulsiones	Común	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Común	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Común	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Común	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	Poco común	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy Común	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Común	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Común	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy Común	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea ¹⁵	Común	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Común	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción ¹⁶	Muy Común	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión ¹⁷	Muy Común	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión ¹⁸	Común	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Común	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto

1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl-transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con BLINCYTO en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas adicionales observadas en el estudio Fase II de un solo brazo en población pediátrica, definidas como eventos de cualquier grado con una incidencia $\geq 10\%$, O eventos grado ≥ 3 con una incidencia $\geq 5\%$, son las siguientes:

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 93)				
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Investigaciones					
Aumento de la	Muy Común	10 (10.8)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

lactato deshidrogenasa en sangre					
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipofosfatemia	Muy Común	12 (12,9)	5 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hipocalcemia	Muy Común	11 (11,8)	5 (5,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Epistaxis	Muy Común	13 (14,0)	4 (4,3)	0 (0,0)	1 (1,1)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

Interacciones: Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte las actividades de la enzima CYP450.

Immunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con Blincyto. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Blincyto, durante el tratamiento, y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B posterior al último ciclo de Blincyto

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p.ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de BLINCYTO.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de BLINCYTO Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Peso del Paciente	Ciclo de Tratamiento 1			Ciclos de Tratamiento Subsecuentes*	
	Días 1 al 7	Días 8 al 28	Días 29 al 42	Días 1 al 28	Días 29 al 42
Mayor o igual a 45 kg (<i>dosis fija</i>)	9 mcg/día	28 mcg/día	Intervalo libre de tratamiento o de 14 días	28 mcg/día	Intervalo libre de tratamiento o de 14 días
Menos de 45 kg, (<i>dosis con base en la ASC</i>)	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)		15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)	

* Para la terapia de mantenimiento, un ciclo de tratamiento de BLINCYTO consta de 28 días de infusión intravenosa continua, seguida de un intervalo de 56 días sin tratamiento.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el

fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017098748

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 actualizada de los desenlaces de seguridad y eficacia considerados, dado que los datos allegados para los dos estudios corresponden a una evaluación intermedia (corte de 2015).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe adjuntar el plan de gestión del riesgo según lo establecido en la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico.

3.2.1.2. DUPIXENT®

Expediente : 20120674
Radicado : 2016180971 / 2017085338
Fecha : 16/06/2017
Interesado : Genzyme de Colombia LTDA

Composición: Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 300 mg de dupilumab en una solución de 2 ml.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Dupixent® (Dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamiento tópico prescrito, o cuando estos tratamientos no son aconsejables. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

El interesado presenta a la Sala Especializada Contraindicaciones: Dupixent está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias: Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas

Reacciones adversas: En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (Solo 1, Solo 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (Chronos). Se trataron 740 pacientes en total durante hasta 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent QW (cada 2 semanas) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent QW (una vez por semana). Un paciente que recibía Dupixent suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent QW + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

Interacciones:

Vacunas de virus vivos

Dupixent no se ha estudiado con vacunas de virus vivos.

No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent.

Vacunas inactivadas

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con sustratos para CYP450

No se ha estudiado el impacto de dupilumab en la actividad enzimática del citocromo P450 (cytochrome P, CYP). Estudios in vitro publicados sugieren que la IL-4 y la IL-13 podrían modular las enzimas del CYP450. Sin embargo, la importancia clínica de estos datos no se comprende por completo

Vía de administración: Dupixent se administra mediante inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada de Dupixent para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas. Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentarse a 300 mg por semana.

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave (consulte la sección 16.5).

Peso corporal

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal

Administración

Para la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent está destinado a usarse con la orientación de un proveedor de atención médica. Un paciente puede inyectarse Dupixent o el cuidador del paciente puede administrar Dupixent.

Proporcione capacitación adecuada a los pacientes o los cuidadores sobre cómo preparar y administrar Dupixent antes de usar de acuerdo con las instrucciones de uso (Instructions for Use, IFU).

Dupixent se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa precargada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada aplicación.

Dupixent no debe inyectarse sobre una piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta respuesta al Auto No. 2017006182 emitido mediante Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.1.2 con el fin de continuar con el proceso d aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto CCDS V2 de 2016
- IPP CCDS V2 de 2016
- Instrucciones de uso CCDD v 1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 05 de 2017, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 300 mg de dupilumab en una solución de 2 ml.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Dupixent® (Dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya

enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

Contraindicaciones: Dupixent está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes

Precauciones y advertencias: Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de Dupixent.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda Dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas

Reacciones adversas: En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (Solo 1, Solo 2 y un estudio de fase 2 para

determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (Chronos). Se trataron 740 pacientes en total durante hasta 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de placebo, del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent QW (cada 2 semanas) y del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent QW (una vez por semana). Un paciente que recibía Dupixent suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,6 % del grupo de placebo + TCS, del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent Q2W + TCS y del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent QW + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

Interacciones:

Vacunas de virus vivos

Dupixent no se ha estudiado con vacunas de virus vivos.

No se deben administrar vacunas de virus vivos junto con Dupixent.

Vacunas inactivadas

Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacunación en un estudio donde se trataron pacientes con dermatitis atópica una vez por semana durante 16 semanas con 300 mg de dupilumab. Después de 12 semanas de administración de dupilumab, se vacunó a los pacientes con una vacuna Tdap (dependiente de los linfocitos T, Adacel®) y con una vacuna antimeningocócica de polisacáridos (independiente de los linfocitos T, Menomune®), y se evaluaron las respuestas inmunitarias 4 semanas después. Las respuestas de los anticuerpos a la vacuna antitetánica y a la vacuna antimeningocócica de polisacáridos fueron similares en pacientes tratados con dupilumab y con placebo. No se observaron interacciones adversas entre cualquiera de las vacunas inactivadas y dupilumab en el estudio.

Interacciones con sustratos para CYP450

No se ha estudiado el impacto de dupilumab en la actividad enzimática del citocromo P450 (cytochrome P, CYP). Estudios in vitro publicados sugieren que la IL-4 y la IL-13 podrían modular las enzimas del CYP450. Sin embargo, la importancia clínica de estos datos no se comprende por completo

Vía de administración: Dupixent se administra mediante inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario: La dosis recomendada de Dupixent para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas. Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentarse a 300 mg por semana.

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave (consulte la sección 16.5).

Peso corporal

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal

Administración

Para la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent está destinado a usarse con la orientación de un proveedor de atención médica. Un paciente puede inyectarse Dupixent o el cuidador del paciente puede administrar Dupixent.

Proporcione capacitación adecuada a los pacientes o los cuidadores sobre cómo preparar y administrar Dupixent antes de usar de acuerdo con las instrucciones de uso (Instructions for Use, IFU).

Dupixent se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa precargada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda rotar el lugar de la inyección con cada aplicación.

Dupixent no debe inyectarse sobre una piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 13.1.16.0.N10

La Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajusta al presente concepto.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar las Instrucciones de uso CCDM v 1

Finalmente, 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 dupilumab es una nueva entidad química y

el interesado demostró un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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

3.2.1.3. CEREBROLYSIN®

Expediente : 20120808
Radicado : 2016181995
Fecha : 16/12/2016
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.
Fabricante : Ever Pharma Jena GmbH

Composición:

Cada 1.0 mL de Solución Inyectable contiene:

Concentrado de Cerebrolysin (preparación peptídica derivada de cerebro porcino)
215.2 mg.

Cada 5.0 mL de Solución Inyectable contiene:

Concentrado de Cerebrolysin (preparación peptídica derivada de cerebro porcino)
1076 mg.

Cada 10.0 mL de Solución Inyectable contiene:

Concentrado de Cerebrolysin (preparación peptídica derivada de cerebro porcino)
2152 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Tratamiento complementario para:

- Trastornos neurodegenerativos del cerebro, especialmente demencia senil del tipo Alzheimer.
- Trastornos post-apopléjicos.
- Trauma por contusión o conmoción cerebral

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del medicamento, epilepsia, trastornos renales severos.

Precauciones y advertencias: Se recomienda especial cuidado en casos de:

Diátesis alérgica, Condiciones epilépticas y crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal).

El tratamiento con Cerebrolisina puede producir un incremento en la frecuencia de los ataques epilépticos. Aunque no existen indicios de que Cerebrolisina produzca estrés renal, el producto no debe administrarse si se padece de insuficiencia renal severa.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria: los ensayos clínicos realizados no evidencian efectos sobre la capacidad para conducir u operar maquinaria

Reacciones adversas: Enfermedades del Sistema inmune:

Muy raras (1/10000) Hipersensibilidad o reacciones alérgicas tales como reacciones de picazón cutáneas, reacciones inflamatorias locales, dolor de cabeza, dolor de cuello, dolor en las extremidades, fiebre, dolor lumbar, disnea, escalofríos y estado de shock.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Raras ($> 1 / 10.000$ - $<1 / 1.000$) pérdida de apetito

Desórdenes psiquiátricos

Raras ($> 1 / 10.000$ - $<1 / 1.000$)

Los efectos de activación deseados también se han asociado con agitación (agresión, confusión, insomnio).

Trastornos del sistema nervioso

Raras ($> 1 / 10.000$ - $<1 / 1.000$)

Si se inyectan con demasiada rapidez, pueden producirse mareos.

Muy raros ($<1 / 10.000$)

Se han notificado casos únicos de ataques grand mal y convulsiones tras la administración de Cerebrolysin®.

Trastornos cardíacos

Muy raros ($<1 / 10.000$)

Si se inyecta con demasiada rapidez, pueden producirse palpitaciones o arritmias.

Desórdenes gastrointestinales

Muy raros ($<1 / 10.000$)

Dispepsia, diarrea, estreñimiento, vómitos y náuseas.

Trastorno de la piel y del tejido subcutáneo

Raras ($> 1 / 10.000 - <1 / 1.000$)

Si se inyecta demasiado rápido, pueden producirse sensaciones de calor o sudoración. Prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy raros ($<1 / 10.000$)

Se han descrito reacciones en el sitio de inyección, tales como eritema y ardor.

En un estudio casos raros ($> 1 / 10.000, <1 / 1.000$) de hiperventilación, hipertensión, hipotensión, cansancio, temblor, depresión, apatía, somnolencia y síntomas de la influenza (por ejemplo, resfriado, tos, infecciones de las vías respiratorias).

Como Cerebrolysin® se utiliza en los ancianos, y los efectos indeseables mencionados anteriormente son típicos de esta población de pacientes, también pueden observarse sin el consumo de drogas

Interacciones: Sobre la base del perfil farmacológico de Cerebrolysin®, se debe prestar especial atención a los posibles efectos aditivos cuando se usa junto con antidepresivos o inhibidores de MAO. En tales casos, se recomienda reducir la dosis del antidepresivo.

Cerebrolysin® no debe mezclarse con soluciones equilibradas de aminoácidos en una infusión

Vía de administración: Intramuscular (IM) o intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario: Se pueden administrar dosis únicas de hasta 50 ml, pero se recomienda realizar un tratamiento continuado.

La duración óptima y recomendada del tratamiento comprende la administración diaria durante un total de 10-20 días.

Recomendaciones diarias / dosis diaria:

Trastornos cerebrales orgánicos, trastornos metabólicos y enfermedades neurodegenerativas (demencia) 5 a 30 ml/día

Trastornos post-apopléjicos 10 a 50 ml/ día

Trauma craneocerebral 10 a 50 ml/ día

Niños 1 a 2 ml/ día

La efectividad de la terapia se puede incrementar mediante la repetición de ciclos hasta obtener el mayor beneficio terapéutico. Después del ciclo de tratamiento inicial, la frecuencia de las dosis se puede reducir a 2 o 3 veces por semana. Por cada ciclo de tratamiento que se realice se debe discontinuar el tratamiento durante un ciclo de igual duración que los ciclos de tratamiento.

Se pueden administrar dosis de hasta 5 ml IM y hasta 10 ml IV sin diluir. Las dosis entre 10 ml hasta un máximo de 50 ml se recomiendan sólo como una vía Infusión intravenosa lenta después de la dilución con las soluciones de infusión estándar sugeridas. El volumen total recomendado de Cerebrolysin diluido en solución de infusión estándar debe ser de 100 ml. La duración de la infusión debe ser entre 15 y 60 minutos.

La compatibilidad durante 24 horas a temperatura ambiente en presencia de luz ha sido probada con las siguientes soluciones de infusión estándar:

- solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg de NaCl / ml)
- Solución de Ringer (Na + 153,98 mmol / l, Ca²⁺ 2,74 mmol / l, K + 4,02 mmol / l, Cl - 163,48 mmol / l)
- Glucosa al 5%

Las vitaminas y los fármacos cardiovasculares pueden administrarse concomitantemente con Cerebrolysin®, pero los fármacos no deben mezclarse con Cerebrolysin® en la jeringa

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2016181995

- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2016181995

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia que los estudios clínicos presentados son de poca casuística, poco tiempo de seguimiento y sin comparador activo, es decir, no permiten establecer una evidencia clara y definida de actividad farmacológica y terapéutica, generando muchas dudas sobre los posibles beneficios definitivos a largo plazo. Por tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales de seguridad y eficacia para el producto de la referencia.

3.2.2. MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. CUVITRU 200 mg/mL

Expediente : 20129110
Radicado : 2017086244
Fecha : 20/06/2017
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.
Fabricante : Baxalta Belgium Manufacturing S.A

Composición: Cada 1mL de Cuvitru contiene: Inmunoglobulina Humana Normal 200mg, correspondiente a contenido de proteína humana del cual mínimo el 98% es IgG.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Indicaciones para la administración subcutánea (SCIg)

Terapia de reemplazo en adultos, y en niños y adolescentes (0- 18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los cuales los antibióticos profilácticos han fracasado o están contraindicados.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogamaglobulinemia en pacientes pre- y post-trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Deficiencia pronunciada de IgA y antecedentes de hipersensibilidad al

tratamiento con inmunoglobulina humana. No debe darse Cuvitru por vías intravascular o intramuscular.

Precauciones y advertencias: Si Cuvitru se administra de forma accidental en un vaso sanguíneo el paciente podrían sufrir un choque.

La velocidad de infusión recomendadas debe seguirse de cerca. Los pacientes deben ser vigilados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante el periodo de infusión.

Algunas reacciones adversas pueden ser más frecuentes en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos excepcionales, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal es cambiado por otro o cuando ha habido un intervalo largo desde la infusión anterior. Las complicaciones potenciales a menudo pueden evitarse así:

- Inyectando el producto despacio al comienzo.
- Asegurándose de que los pacientes sean monitoreados cuidadosamente para detectar síntomas durante el periodo de infusión. En particular, los pacientes nunca antes tratados con inmunoglobulina humana normal, los pacientes que se cambian de un producto alternativo de inmunoglobulina o cuando ha habido un intervalo largo desde la infusión anterior, deberán ser monitoreados durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar posibles signos adversos.

Todos los otros pacientes deben ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se deberá bien sea reducir la velocidad de administración o suspender la infusión. La sospecha de reacciones de hipersensibilidad graves o de tipo anafiláctico requiere la suspensión inmediata de la inyección. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

En caso de choque, deberá aplicarse el tratamiento médico estándar para esta condición.

Hipersensibilidad

Las verdaderas reacciones alérgicas son raras. En particular, pueden presentarse en pacientes que tienen anticuerpos anti-IgA, quienes deberán ser tratados con especial precaución. Los pacientes que tienen anticuerpos anti-IgA, en los cuales el tratamiento con productos de IgG subcutánea sigue siendo la única opción, solo

serán tratados con Cuvitru bajo estrecho monitoreo médico. Cuvitru contiene trazas de IgA (no más de 280 microgramos/mL).

Rara vez la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída en la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

Se han asociado eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluidos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, con el uso de inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes que tienen factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes gravemente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de episodios tromboembólicos que incluyen dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico y deberán ponerse en contacto con su médico cuanto antes después de la aparición de los síntomas.

Se debe asegurar una adecuada hidratación de los pacientes antes de la administración. Hay que controlar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre en los pacientes con riesgo de hiperviscosidad.

Complicaciones renales

Se ha informado de reacciones renales graves en pacientes que reciben tratamiento con inmunoglobulina, en especial con productos que contienen sacarosa (Cuvitru no contiene sacarosa). Estos incluyen insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal y nefrosis osmótica. Los factores que aumentan el riesgo de complicaciones renales incluyen, pero sin limitaciones, insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, edad mayor de 65 años, sepsis, hiperviscosidad y paraproteinemia.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

El síndrome de meningitis aséptica (SMA) se ha observado en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina. El SMA puede presentarse con más frecuencia en pacientes del sexo femenino.

La suspensión del tratamiento con Ig podría dar lugar a la remisión del SMA al cabo de varios días sin secuelas. Este síndrome generalmente comienza dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento con Ig. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivo con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta de varios cientos de mg/dL.

Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas que incluyen dolor de cabeza intenso, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómito.

Hemolisis

Cuvitru contiene anticuerpos de grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir in vivo el revestimiento de glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina. Esto puede causar una reacción positiva directa de antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directa) y, rara vez, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica retardada con posterioridad a la terapia con Ig debido a un aumento del secuestro de GR. Se ha informado de anemia hemolítica aguda, concordante con hemólisis intravascular.

Interferencias con pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina el incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos engañoso de las pruebas serológicas como, por ejemplo, hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos de los eritrocitos como, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de los eritrocitos como, por ejemplo, la prueba directa de antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directa).

La administración de Cuvitru puede conllevar falsas lecturas positivas en los ensayos que dependen de la detección de beta- D-glucanos para el diagnóstico de las infecciones por hongos; esto puede persistir durante las semanas siguientes a la infusión del producto.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones derivadas de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de las donaciones individuales y las mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de medidas de manufactura eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede ser

totalmente descartada. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para virus no encapsulados como el de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe experiencia clínica tranquilizadora con respecto a la ausencia de transmisión de los virus de la hepatitis A o del parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se supone también que el contenido de anticuerpos hace una importante contribución a la seguridad viral.

Se recomienda con firmeza que cada vez que Cuvitru sea administrado a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Cuvitru está esencialmente libre de sodio. Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones se aplica tanto a los adultos como a los niños

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

En ocasiones pueden sobrevenir reacciones adversas como escalofríos, dolor de cabeza, mareos, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

La inmunoglobulina humana normal rara vez puede causar una caída repentina en la presión arterial y, en casos aislados, choque anafiláctico, aun cuando el paciente no haya mostrado hipersensibilidad en la administración anterior.

Reacciones locales en el sitio de la infusión: Es frecuente la aparición de hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, dolor local, prurito, equimosis y habones.

Lista tabulada de reacciones adversas

La seguridad de Cuvitru administrado por vía subcutánea fue evaluada en dos estudios prospectivos, a etiqueta abierta, no controlados, multicéntricos en 122 sujetos con inmunodeficiencia primaria (IDP).

La mayoría (98,8%) de las reacciones adversas locales (RA) fue leve en intensidad. Uno sujeto abandonó el tratamiento debido a una RA local (dolor). Ciento doce de los 122 sujetos tratados con Cuvitru llegaron al final del estudio. La

tabla que se presenta a continuación está de acuerdo a la clasificación de sistemas orgánicos del MedDRA (SOC y término preferido)

La frecuencia ha sido evaluada según la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de reacciones adversas (RAM) en estudios clínicos con Cuvitru

Clase de sistema orgánico del MedDRA (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por sujeto a	Frecuencia por infusión b
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSOS	Dolor de cabeza	Muy frecuente	Frecuente
	Mareos	Frecuente	Raro
	Sensación de ardor	Raro	Raro
	Migraña	Frecuente	Raro
	Somnolencia	Frecuente	Raro
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión	Frecuente	Raro
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Raro
	Dolor hipogástrico	Raro	Raro
	Dolor abdominal	Frecuente	Raro
TRASTORNOS DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO	Prurito	Frecuente	Raro
	Urticaria	Frecuente	Raro
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	Mialgias	Frecuente	Raro

TRASTORNOS GENERALES Y PROBLEMAS DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	Reacción local.	Muy frecuente	Frecuente
	Eritema en el sitio de la infusión (Incluye eritema en el sitio de la inyección)	Muy frecuente	Frecuente
	Dolor en el sitio de inyección (Incluye molestias en el sitio de infusión y dolor en el sitio de la infusión)	Muy frecuente	Frecuente
	Hinchazón en el sitio de la infusión	Frecuente	Raro
	Prurito en el sitio de la inyección (Incluye prurito en el sitio de la infusión)	Frecuente	Raro

	• Urticaria en el sitio de la infusión	Frecuent e	Raro
	• Equimosis en el sitio de la infusión	Frecuent e	Raro
	• Edema en el sitio de la infusión	Raro	Raro
	Fatiga	Muy frecuent e	Raro
	Dolor	Frecuent e	Raro
INVESTIGACIONES	Anticuerpos anti-GAD positivos Prueba de Coombs directa positiva	Raro	Raro
		Raro	Raro

a La frecuencia por sujeto se calcula utilizando el número de sujetos asociados con todos los EA independientemente de la relación con Cuvitru.

B La frecuencia por infusión se calcula utilizando el número de infusiones asociado con todos EA independientemente de la relación con Cuvitru.

Las siguientes RMA adicionales han sido identificadas e informadas durante el uso posterior a la comercialización de otro producto de inmunoglobulina subcutánea: Parestesias, temblor, taquicardia, disnea, laringoespasma y molestia en el pecho.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de la población pediátrica es similar al de los sujetos adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones: Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar durante un periodo de por lo menos 6 semanas y hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, parotiditis y varicela. Después de la administración de Cuvitru se debe dejar un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con las vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta afectación puede persistir hasta 1 año. Por tanto, a los pacientes que reciben vacunas contra el sarampión se les debe controlar su estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

La lista de interacciones se aplica tanto a los adultos como a los niños.

Vía de administración: Sólo por vía subcutánea

Dosificación y Grupo etario: La terapia de reemplazo debe ser iniciada y monitoreada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación. Terapia de reemplazo

El producto debe ser administrado por vía subcutánea.

En la terapia de reemplazo de la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y la respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosis se dan a manera de guía.

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g/L y aspirar a estar dentro de los intervalos de referencia de IgG en suero para la edad. Se puede requerir una dosis de carga de por lo menos 0,2 a 0,5 g/kg (1 a 2,5 mL/kg de peso corporal). Esta se puede dividir a lo largo de varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g/kg. Después de alcanzar el estado estable de los niveles de IgG, se administran dosis de mantenimiento a intervalos repetidos hasta alcanzar una dosis mensual acumulada en el orden de 0,3 a 1,0 g/kg (hay más detalles en la sección 5.2). Cada dosis puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.

Los niveles valle deben medirse y evaluarse en relación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar en el niveles valle más elevados

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos porque la posología para cada indicación está dada por el peso corporal y se ajusta a la evolución clínica de las indicaciones antes mencionadas.

No se han realizado ensayos clínicos con Cuvitru en niños 0-< 2 años de edad, pero la experiencia con inmunoglobulinas sugiere que no son de esperar efectos nocivos sobre el tratamiento en niños 0-< 2 años de edad con Cuvitru .

Método de administración Sólo por vía subcutánea.

Cuvitru debe inspeccionarse visualmente en busca de material en partículas y cambios de coloración antes de su administración.

No utilizar si se observan material en partículas y/o cambios de coloración.

Cuvitru no debe diluirse.

La infusión subcutánea debe ser iniciada y monitoreada inicialmente por un médico experimentado en la orientación de los pacientes para el tratamiento en el hogar con seguimiento regular. Se pueden usar bombas de infusión adecuadas para la administración subcutánea de inmunoglobulinas. El paciente o cuidador debe ser instruido en el uso del impulsor de jeringa, técnicas de infusión, mantenimiento del diario de tratamiento, reconocimiento de reacciones adversas severas y medidas que deben adoptarse en caso de que se presenten.

Cuvitru puede ser inyectado en sitios como el abdomen, los muslos, los brazos y la cadera lateral.

El ajuste de la velocidad de infusión y el volumen de infusión por sitio se basa en la tolerabilidad del sujeto.

Se recomienda utilizar una velocidad de administración inicial de 10 mL/h/sitio de infusión. Si es bien tolerada, la tasa de administración puede aumentarse a intervalos de por lo menos 10 minutos hasta un máximo de 20 mL/h/sitio de infusión para las dos primeras infusiones. Se puede usar más de una bomba simultáneamente. La cantidad de producto que se infunde en un sitio determinado varía. En los bebés y en los niños el sitio de la infusión puede ser cambiado cada 5-15 mL. En los adultos las dosis superiores a 30 mL pueden ser divididas de acuerdo con la preferencia del paciente. No hay límite para el número de sitios de infusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto V1 Colombia Fecha Junio 2017
- Información para prescribir V1 Colombia Fecha Junio 2017

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 1mL contiene: Inmunoglobulina Humana Normal 200mg, correspondiente a contenido de proteína humana del cual mínimo el 98% es IgG.

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Indicaciones para la administración subcutánea (SClg)
Terapia de reemplazo en adultos, y en niños y adolescentes (0- 18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los cuales los antibióticos profilácticos han fracasado o están contraindicados.
- Hipogamaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogamaglobulinemia en pacientes pre- y post-trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT).

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Deficiencia pronunciada de IgA y antecedentes de hipersensibilidad al tratamiento con inmunoglobulina humana. No debe darse Cuvitru por vías intravascular o intramuscular.

Precauciones y advertencias: Si Cuvitru se administra de forma accidental en un vaso sanguíneo el paciente podrían sufrir un choque.

La velocidad de infusión recomendadas debe seguirse de cerca. Los pacientes deben ser vigilados y observados cuidadosamente para detectar cualquier síntoma durante el periodo de infusión.

Algunas reacciones adversas pueden ser más frecuentes en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en casos excepcionales, cuando el producto de inmunoglobulina humana normal es cambiado por otro o cuando ha habido un intervalo largo desde la infusión anterior.

Las complicaciones potenciales a menudo pueden evitarse así:

- Inyectando el producto despacio al comienzo.
- Asegurándose de que los pacientes sean monitoreados cuidadosamente para detectar síntomas durante el periodo de infusión. En particular, los pacientes nunca antes tratados con inmunoglobulina humana normal, los pacientes que se cambian de un producto alternativo de inmunoglobulina o cuando ha habido un intervalo largo desde la infusión anterior, deberán ser monitoreados durante la primera infusión y durante la primera hora después de la primera infusión, con el fin de detectar posibles signos adversos.

Todos los otros pacientes deben ser observados durante por lo menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacción adversa, se deberá bien sea reducir la velocidad de administración o suspender la infusión. La sospecha de reacciones de hipersensibilidad graves o de tipo anafiláctico requiere la suspensión inmediata de la inyección. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

En caso de choque, deberá aplicarse el tratamiento médico estándar para esta condición.

Hipersensibilidad

Las verdaderas reacciones alérgicas son raras. En particular, pueden presentarse en pacientes que tienen anticuerpos anti-IgA, quienes deberán ser tratados con especial precaución. Los pacientes que tienen anticuerpos anti-IgA, en los cuales el tratamiento con productos de IgG subcutánea sigue siendo la única opción, solo serán tratados con Cuvitru bajo estrecho monitoreo médico. Cuvitru contiene trazas de IgA (no más de 280 microgramos/mL).

Rara vez la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída en la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que habían tolerado un tratamiento previo con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

Se han asociado eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluidos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, con el uso de inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes que tienen factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos, pacientes con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes gravemente hipovolémicos, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas de episodios tromboembólicos que incluyen dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico y deberán ponerse en contacto con su médico cuanto antes después de la aparición de los síntomas.

Se debe asegurar una adecuada hidratación de los pacientes antes de la administración. Hay que controlar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre en los pacientes con riesgo de hiperviscosidad.

Complicaciones renales

Se ha informado de reacciones renales graves en pacientes que reciben tratamiento con inmunoglobulina, en especial con productos que contienen sacarosa (Cuvitru no contiene sacarosa). Estos incluyen insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía tubular proximal y nefrosis osmótica. Los factores que aumentan el riesgo de complicaciones renales incluyen, pero sin limitaciones, insuficiencia renal preexistente, diabetes mellitus, hipovolemia, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos, edad mayor de 65 años, sepsis, hiperviscosidad y paraproteinemia.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

El síndrome de meningitis aséptica (SMA) se ha observado en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina. El SMA puede presentarse con más frecuencia en pacientes del sexo femenino.

La suspensión del tratamiento con Ig podría dar lugar a la remisión del SMA al cabo de varios días sin secuelas. Este síndrome generalmente comienza dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento con Ig. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivo con pleocitosis de hasta varios miles de células por mm³, predominantemente de la serie

granulocítica, y niveles elevados de proteínas hasta de varios cientos de mg/dL.

Los pacientes deben ser informados acerca de los primeros síntomas que incluyen dolor de cabeza intenso, rigidez del cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómito.

Hemolisis

Cuvitru contiene anticuerpos de grupo sanguíneo que pueden actuar como hemolisinas e inducir in vivo el revestimiento de glóbulos rojos (GR) con inmunoglobulina. Esto puede causar una reacción positiva directa de antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directa) y, rara vez, hemólisis. Puede desarrollarse anemia hemolítica retardada con posterioridad a la terapia con Ig debido a un aumento del secuestro de GR. Se ha informado de anemia hemolítica aguda, concordante con hemólisis intravascular.

Interferencias con pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina el incremento transitorio de los diversos anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a resultados positivos engañoso de las pruebas serológicas como, por ejemplo, hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos de los eritrocitos como, por ejemplo, A, B, D, puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de los eritrocitos como, por ejemplo, la prueba directa de antiglobulina (DAT, prueba de Coombs directa).

La administración de Cuvitru puede conllevar falsas lecturas positivas en los ensayos que dependen de la detección de beta- D-glucanos para el diagnóstico de las infecciones por hongos; esto puede persistir durante las semanas siguientes a la infusión del producto.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones derivadas de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de las donaciones individuales y las mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de medidas de manufactura eficaces para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede ser totalmente descartada. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para virus no encapsulados como el de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Existe experiencia clínica tranquilizadora con respecto a la ausencia de transmisión de los virus de la hepatitis A o del parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se supone también que el contenido de anticuerpos hace una importante contribución a la seguridad viral.

Se recomienda con firmeza que cada vez que Cuvitru sea administrado a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto.

Contenido de sodio

Cuvitru está esencialmente libre de sodio. Población pediátrica

La lista de advertencias y precauciones se aplica tanto a los adultos como a los niños

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

En ocasiones pueden sobrevenir reacciones adversas como escalofríos, dolor de cabeza, mareos, fiebre, vómito, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión sanguínea baja y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

La inmunoglobulina humana normal rara vez puede causar una caída repentina en la presión arterial y, en casos aislados, choque anafiláctico, aun cuando el paciente no haya mostrado hipersensibilidad en la administración anterior.

Reacciones locales en el sitio de la infusión: Es frecuente la aparición de hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, dolor local, prurito, equimosis y habones.

Lista tabulada de reacciones adversas

La seguridad de Cuvitru administrado por vía subcutánea fue evaluada en dos estudios prospectivos, a etiqueta abierta, no controlados, multicéntricos en 122 sujetos con inmunodeficiencia primaria (IDP).

La mayoría (98,8%) de las reacciones adversas locales (RA) fue leve en intensidad. Uno sujeto abandonó el tratamiento debido a una RA local (dolor). Ciento doce de los 122 sujetos tratados con Cuvitru llegaron al final

del estudio. La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo a la clasificación de sistemas orgánicos del MedDRA (SOC y término preferido)

La frecuencia ha sido evaluada según la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de reacciones adversas (RAM) en estudios clínicos con Cuvitru

Clase de sistema orgánico del MedDRA (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia por sujeto a	Frecuencia por infusión b
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSOS	Dolor de cabeza	Muy frecuente	Frecuente
	Mareos	Frecuente	Raro
	Sensación de ardor	Raro	Raro
	Migraña	Frecuente	Raro
	Somnolencia	Frecuente	Raro
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión	Frecuente	Raro
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Diarrea	Muy frecuente	Frecuente
	Náuseas	Muy frecuente	Raro
	Dolor hipogástrico	Raro	Raro
	Dolor abdominal	Frecuente	Raro
TRASTORNOS DE PIEL Y TEJIDO SUBCUTÁNEO	Prurito	Frecuente	Raro
	Urticaria	Frecuente	Raro
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO	Mialgias	Frecuente	Raro

TRASTORNOS GENERALES Y PROBLEMAS DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN	Reacción local.	Muy frecuente	Frecuente
	Eritema en el sitio de la infusión (Incluye eritema en el sitio de la inyección)	Muy frecuente	Frecuente
	Dolor en el sitio de inyección (Incluye molestias en el sitio de infusión y dolor en el sitio de la infusión)	Muy frecuente	Frecuente
	Hinchazón en el sitio de la infusión	Frecuente	Raro
	Prurito en el sitio de la inyección (Incluye prurito en el sitio de la infusión)	Frecuente	Raro

	• Urticaria en el sitio de la infusión	Frecuent e	Raro
	• Equimosis en el sitio de la infusión	Frecuent e	Raro
	• Edema en el sitio de la infusión	Raro	Raro
	Fatiga	Muy frecuent e	Raro
	Dolor	Frecuent e	Raro
INVESTIGACIONES	Anticuerpos anti-GAD positivos Prueba de Coombs directa positiva	Raro	Raro
		Raro	Raro

a La frecuencia por sujeto se calcula utilizando el número de sujetos asociados con todos los EA independientemente de la relación con Cuvitru.

B La frecuencia por infusión se calcula utilizando el número de infusiones asociado con todos EA independientemente de la relación con Cuvitru.

Las siguientes RMA adicionales han sido identificadas e informadas durante el uso posterior a la comercialización de otro producto de inmunoglobulina subcutánea: Parestesias, temblor, taquicardia, disnea, laringoespasma y molestia en el pecho.

Población pediátrica

El perfil de seguridad de la población pediátrica es similar al de los sujetos adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones: Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar durante un periodo de por lo menos 6 semanas y hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, parotiditis y varicela. Después de la administración de Cuvitru se debe dejar un intervalo de 3 meses antes de la vacunación con las vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta afectación puede persistir hasta 1 año. Por tanto, a los pacientes que reciben vacunas contra el sarampión se les debe controlar su estatus de anticuerpos.

Población pediátrica

La lista de interacciones se aplica tanto a los adultos como a los niños.

Vía de administración: Sólo por vía subcutánea

Dosificación y Grupo etario: La terapia de reemplazo debe ser iniciada y monitoreada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación. Terapia de reemplazo

El producto debe ser administrado por vía subcutánea.

En la terapia de reemplazo de la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y la respuesta clínica. Los siguientes regímenes de dosis se dan a manera de guía.

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g/L y aspirar a estar dentro de los intervalos de referencia de IgG en suero para la edad. Se puede requerir una dosis de carga de por lo menos 0,2 a 0,5 g/kg (1 a 2,5 mL/kg de peso corporal). Esta se puede dividir a lo largo de varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g/kg. Después de alcanzar el estado estable de los niveles de IgG, se administran dosis de mantenimiento a intervalos repetidos hasta alcanzar una dosis mensual acumulada en el orden de 0,3 a 1,0 g/kg (hay más detalles en la sección 5.2). Cada dosis puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.

Los niveles valle deben medirse y evaluarse en relación con la incidencia de infección. Para reducir la tasa de infección puede ser necesario aumentar la dosis y apuntar en el niveles valle más elevados.

Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos porque la posología para cada indicación está dada por el peso corporal y se ajusta a la evolución clínica de las indicaciones antes mencionadas.

No se han realizado ensayos clínicos con Cuvitru en niños 0-< 2 años de edad, pero la experiencia con inmunoglobulinas sugiere que no son de esperar efectos nocivos sobre el tratamiento en niños 0-< 2 años de edad con Cuvitru .

Método de administración Sólo por vía subcutánea.

Cuvitru debe inspeccionarse visualmente en busca de material en partículas y cambios de coloración antes de su administración.

No utilizar si se observan material en partículas y/o cambios de coloración. Cuvitru no debe diluirse.

La infusión subcutánea debe ser iniciada y monitoreada inicialmente por un médico experimentado en la orientación de los pacientes para el tratamiento en el hogar con seguimiento regular. Se pueden usar bombas de infusión adecuadas para la administración subcutánea de inmunoglobulinas. El paciente o cuidador debe ser instruido en el uso del impulsor de jeringa, técnicas de infusión, mantenimiento del diario de tratamiento, reconocimiento de reacciones adversas severas y medidas que deben adoptarse en caso de que se presenten.

Cuvitru puede ser inyectado en sitios como el abdomen, los muslos, los brazos y la cadera lateral.

El ajuste de la velocidad de infusión y el volumen de infusión por sitio se basa en la tolerabilidad del sujeto.

Se recomienda utilizar una velocidad de administración inicial de 10 mL/h/sitio de infusión. Si es bien tolerada, la tasa de administración puede aumentarse a intervalos de por lo menos 10 minutos hasta un máximo de 20

mL/h/sitio de infusión para las dos primeras infusiones. Se puede usar más de una bomba simultáneamente. La cantidad de producto que se infunde en un sitio determinado varía. En los bebés y en los niños el sitio de la infusión puede ser cambiado cada 5-15 mL. En los adultos las dosis superiores a 30 mL pueden ser divididas de acuerdo con la preferencia del paciente. No hay límite para el número de sitios de infusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto V1 Colombia Fecha Junio 2017 y la Información para prescribir V1 Colombia Fecha Junio 2017.

Finalmente, el plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario para el análisis por parte del Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

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

3.2.2.2. **BERIPLEX® P/N 250** **BERIPLEX® P/N 500** **BERIPLEX® P/N 1000**

Expediente : 20129884
 Radicado : 2017094186
 Fecha : 05/07/2017
 Interesado : Biotoscana S.A.
 Fabricante : CSL Behring GmbH

Composición:

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)

Factor II	200 – 480
Factor VII	100 – 250
Factor IX	200 – 310
Factor X	220 – 600
Protein C	150 – 450
Protein S	120 – 380

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	400 – 960
Factor VII	200 – 500
Factor IX	400 – 620
Factor X	440 – 1200
Protein C	300 – 900
Protein S	240 – 760

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	800-1920
Factor VII	400-1000
Factor IX	800-1240
Factor X	880-2400
Protein C	600-1800
Protein S	480-1520

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no hay disponibles productos purificados de factores específicos de la coagulación.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes. En caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de complejo de protrombina sólo deben administrarse después de terminado el estado de consunción.

Historial conocido de trombocitopenia inducida por heparina

Precauciones y advertencias: Se recomienda consultar a un especialista experimentado en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex únicamente debe usarse cuando sea necesaria una rápida corrección de los niveles del complejo de protrombina, como en sangrados mayores o cirugía de emergencia.

En otros casos, generalmente basta con reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K podrían tener un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina humana podría exacerbar dicho estado.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se deben usar productos de factores de la coagulación específicos cuando los haya disponibles. En caso de ocurrir reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, la administración de Beriplex se debe detener de inmediato (es decir, interrupción de la inyección) debiéndose iniciar el tratamiento adecuado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y la severidad del efecto adverso.

Se deben aplicar las medidas clínicas actuales estándar para tratar el shock. Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, particularmente con dosis repetidas.

El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII, debido a que los otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente más altos a los normales.

Los pacientes que reciban complejo de protrombina humana deben monitorearse estrechamente en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear estrechamente a los pacientes que reciben Beriplex y que tengan historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el per- o postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidor.

En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex se debe sopesar contra el riesgo potencial de tales complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, podría ser necesario, bajo ciertas circunstancias, sustituir los factores de la coagulación del complejo de protrombina. Sin embargo, esta sustitución sólo podría realizarse después de finalizado el estado de consunción (por ejemplo, por tratamiento de la causa

Subyacente con normalización persistente del nivel de antitrombina III).

Al revertir los antagonistas de la vitamina K, los pacientes se exponen al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente.

El reinicio de la anticoagulación debe considerarse cuidadosamente tan pronto como sea posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Los signos característicos de la TIH son un descenso del conteo de plaquetas > 50 por ciento y/o la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante la terapia con heparina.

El inicio generalmente ocurre de 4 a 14 días después de iniciada la terapia con heparina, pero podría ocurrir en el transcurso de 10 horas en pacientes expuestos recientemente a heparina (en los 100 días previos).

Se ha reportado síndrome nefrótico en casos individuales después de intento de inducción de tolerancia inmunológica en pacientes hemofílicos B con inhibidores al factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

No se cuenta con datos sobre el uso de Beriplex en caso de sangrado perinatal debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándares para evitar infecciones resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis de donaciones individuales y pools de plasma con marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos no puede excluirse por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19. Deberá considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban de manera frecuente/repetida productos de complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplex a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, a fin de establecer un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los productos de complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humana, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

Embarazo y lactancia

La seguridad del complejo de protrombina humana para uso durante el embarazo humano y la lactancia no ha sido establecida. Los estudios en animales no son suficientes para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el curso de la gestación o el desarrollo postnatal.

Por tal motivo, el complejo de protrombina humana debe usarse durante el embarazo y la lactancia únicamente si está claramente indicado.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, mismas que incluyen reacciones anafilácticas severas.

La terapia de remplazo puede conducir a la formación de anticuerpos en la circulación que inhiban a uno o más factores del complejo de protrombina humano. Si dichos inhibidores estuvieran presentes, la condición se manifestará como una respuesta clínica escasa. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia para buscar asesoría. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a los factores contenidos en Beriplex.

Comúnmente se ha observado un incremento en la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración de complejo de protrombina humano

Lista tabulada de reacciones adversas a Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de estudios clínicos, la experiencia post comercialización, así como en la literatura científica.

La tabla presentada a continuación se basa en la clasificación MedDRA por órganos y sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se basan en datos de estudios clínicos, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

<u>Clase MedDRA Estándar por órgano y sistema</u>	<u>Reacción adversa por término preferido</u>	<u>Frecuencia</u>
Trastornos vasculares y otras clases de órganos y sistemas	Eventos tromboembólicos*	frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada	se desconoce
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas	poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico	se desconoce
	Desarrollo de anticuerpos	se desconoce
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	frecuentes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Elevación de la temperatura corporal	frecuentes

*incluyendo casos con resultado fatal

Sobre la seguridad en cuanto a agentes transmisibles.

Población pediátrica

No existen datos disponibles sobre el uso de Beriplex en la población pediátrica.

Reporte de efectos secundarios

Si usted experimenta efectos secundarios, hable con su médico, enfermera o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario no listado en este instructivo.

Interacciones: Los productos de complejo de protrombina humano neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humano, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología

A continuación se proporcionan únicamente lineamientos generales para establecer la dosis. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación para el tratamiento, la severidad del trastorno, de la ubicación y del grado del sangrado y de la condición clínica del paciente.

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben calcular de manera individual para cada paciente. Los intervalos de dosis se deben adaptar a las distintas vidas medias circulantes de los factores de coagulación respectivos en el complejo de protrombina. Los requerimientos de dosis individuales sólo pueden identificarse con base en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de la coagulación de interés, o con base en pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (INR, prueba de Quick) y con monitoreo continuo de la condición clínica del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de ensayos de la coagulación (ensayos específicos de los factores de la coagulación y/o pruebas globales para determinar los niveles del complejo de protrombina).

Sangrado y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con medicamentos antagonistas de la vitamina K.

La dosis dependerá del INR antes del tratamiento y del INR que se desea alcanzar. El INR pre-tratamiento se debe medir lo más cercanamente posible al momento de administrar la dosis, a fin de calcular la dosis adecuada de Beriplex. En la siguiente tabla se proporcionan dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX/kg peso corporal) requeridas para la normalización del INR (por ejemplo, ≤ 1.3) a diferentes niveles iniciales de INR.

INR pre-tratamiento	2.0 – 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Dosis aproximada ml/kg peso corporal	1	1.4	2
Dosis aproximada UI (Factor IX)/kg peso corporal	25	35	50

La dosis se basa en un peso corporal no mayor a 100 kg. En consecuencia, en el caso de pacientes que pesen más de 100 kg, la dosis única máxima (UI de Factor IX) no debe ser mayor a 2500 UI para un INR de 2.0 - 3.9, 3500 UI para un INR de 4.0 - 6.0 y 5000 UI para un INR de > 6.0.

La corrección del deterioro de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K se alcanza por lo común aproximadamente a los 30 minutos después de la inyección. La administración simultánea de vitamina K debe considerarse en los pacientes que reciban Beriplex para revertir con urgencia los antagonistas de la vitamina K, ya que la vitamina K por lo general surte efecto en el transcurso de 4 - 6 horas. El tratamiento repetido con Beriplex en pacientes que requieren que se revierta de forma urgente el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no es respaldado por datos clínicos y, en consecuencia, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos con un número limitado de sujetos. La recuperación y duración del efecto pueden variar, siendo obligatorio monitorear el nivel de INR durante el tratamiento.

- Sangrados y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de alguno de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K cuando no haya disponibles productos de factores específicos de la coagulación.

El cálculo de la dosis requerida de concentrado de complejo de protrombina se basa en datos de estudios clínicos:

- 1 UI de factor IX por kg de peso corporal puede incrementar la actividad plasmática del factor IX en 1.3% (0.013 UI/ml) respecto de la actividad normal.

- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VII en 1.7% (0.017 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor II por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales se relacionan con el estándar en vigor de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de la coagulación en específico se expresa ya sea como porcentaje (respecto del plasma normal) o en Unidades Internacionales (respecto del estándar internacional para el factor de la coagulación en específico).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de un factor de la coagulación equivale a la cantidad contenida en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor X en 0.019 UI/ml.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x incremento deseado de factor X [UI/ml] x 53 donde 53 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

Observar que el cálculo se basa en datos de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. El cálculo basado en datos de sujetos sanos generaría un estimado menor de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, dicho valor debe usarse en el cálculo.

Existe disponible información específica del producto, proveniente de estudios clínicos en voluntarios sanos (N = 15), sobre el revertimiento del tratamiento con antagonista de la vitamina K para sangrado agudo mayor o profilaxis perioperatoria de sangrado (N = 98, N = 43).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes no ha sido establecida en estudios clínicos controlados

Población de edad avanzada

La posología y método de administración en personas de edad avanzada (> 65 años) son similares a las descritas en las recomendaciones generales.

Sobredosis

Para evitar la sobredosis, está indicado el monitoreo frecuente del estado de la coagulación durante el tratamiento, ya que el uso de dosis altas de concentrado de complejo de protrombina (sobredosis) se ha asociado con episodios de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. En caso de sobredosis, el riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada aumenta en pacientes con riesgo de padecer estas complicaciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017094186

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

- Cada vial de polvo liofilizado contiene:

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	200 – 480
Factor VII	100 – 250
Factor IX	200 – 310
Factor X	220 – 600

Protein C	150 – 450
Protein S	120 – 380

- **Cada vial de polvo liofilizado contiene:**

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	400 – 960
Factor VII	200 – 500
Factor IX	400 – 620
Factor X	440 – 1200
Protein C	300 – 900
Protein S	240 – 760

- **Cada vial de polvo liofilizado contiene:**

Sustancia activa	Contenido por vial (UI)
Factor II	800-1920
Factor VII	400-1000
Factor IX	800-1240
Factor X	880-2400
Protein C	600-1800
Protein S	480-1520

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
 Principal: Cra 10 N° 64 - 28
 Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
 (1) 2948700
www.invima.gov.co



Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de los excipientes. En caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de complejo de protrombina sólo deben administrarse después de terminado el estado de consunción.

Historial conocido de trombocitopenia inducida por heparina

Precauciones y advertencias: Se recomienda consultar a un especialista experimentado en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex únicamente debe usarse cuando sea necesaria una rápida corrección de los niveles del complejo de protrombina, como en sangrados mayores o cirugía de emergencia.

En otros casos, generalmente basta con reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K podrían tener un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina humana podría exacerbar dicho estado.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se deben usar productos de factores de la coagulación específicos cuando los haya disponibles. En caso de ocurrir reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, la administración de Beriplex se debe detener de inmediato (es decir, interrupción de la inyección) debiéndose iniciar el tratamiento adecuado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y la severidad del efecto adverso.

Se deben aplicar las medidas clínicas actuales estándar para tratar el shock. Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, particularmente con dosis repetidas.

El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII, debido a que los otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente más altos a los normales.

Los pacientes que reciban complejo de protrombina humana deben monitorearse estrechamente en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear estrechamente a los pacientes que reciben Beriplex y que tengan historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el per- o postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidor.

En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex se debe sopesar contra el riesgo potencial de tales complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, podría ser necesario, bajo ciertas circunstancias, sustituir los factores de la coagulación del complejo de protrombina. Sin embargo, esta sustitución sólo podría realizarse después de finalizado el estado de consunción (por ejemplo, por tratamiento de la causa

subyacente con normalización persistente del nivel de antitrombina III).

Al revertir los antagonistas de la vitamina K, los pacientes se exponen al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente.

El reinicio de la anticoagulación debe considerarse cuidadosamente tan pronto como sea posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Los signos característicos de la TIH son un descenso del conteo de plaquetas > 50 por ciento y/o la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante la terapia con heparina.

El inicio generalmente ocurre de 4 a 14 días después de iniciada la terapia con heparina, pero podría ocurrir en el transcurso de 10 horas en pacientes expuestos recientemente a heparina (en los 100 días previos).

Se ha reportado síndrome nefrótico en casos individuales después de intento de inducción de tolerancia inmunológica en pacientes hemofílicos B con inhibidores al factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

No se cuenta con datos sobre el uso de Beriplex en caso de sangrado perinatal debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándares para evitar infecciones resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis de donaciones individuales y pools de plasma con marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos no puede excluirse por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos.

Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19. Deberá considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban de manera frecuente/repetida productos de complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplex a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, a fin de establecer un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los productos de complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en **pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humana, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.**

Embarazo y lactancia

La seguridad del complejo de protrombina humana para uso durante el embarazo humano y la lactancia no ha sido establecida. Los estudios en animales no son suficientes para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el curso de la gestación o el desarrollo postnatal.

Por tal motivo, el complejo de protrombina humana debe usarse durante el embarazo y la lactancia únicamente si está claramente indicado.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, mismas que incluyen reacciones anafilácticas severas.

La terapia de remplazo puede conducir a la formación de anticuerpos en la circulación que inhiban a uno o más factores del complejo de protrombina humano. Si dichos inhibidores estuvieran presentes, la condición se manifestará como una respuesta clínica escasa. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia para buscar asesoría. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a los factores contenidos en Beriplex.

Comúnmente se ha observado un incremento en la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración de complejo de protrombina humano

Lista tabulada de reacciones adversas a Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de estudios clínicos, la experiencia post comercialización, así como en la literatura científica.

La tabla presentada a continuación se basa en la clasificación MedDRA por **órganos y sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido)**. Las frecuencias se basan en datos de estudios clínicos, de acuerdo con la siguiente

convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

<u>Clase MedDRA Estándar por órgano y sistema</u>	<u>Reacción adversa por término preferido</u>	<u>Frecuencia</u>
Trastornos vasculares y otras clases de órganos y sistemas	Eventos tromboembólicos*	frecuentes
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada	se desconoce
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas	poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico	se desconoce
	Desarrollo de anticuerpos	se desconoce
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	frecuentes
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Elevación de la temperatura corporal	frecuentes

*incluyendo casos con resultado fatal

Sobre la seguridad en cuanto a agentes transmisibles.

Población pediátrica

No existen datos disponibles sobre el uso de Beriplex en la población pediátrica.

Reporte de efectos secundarios

Si usted experimenta efectos secundarios, hable con su médico, enfermera o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto secundario no listado en este instructivo.

Interacciones: Los productos de complejo de protrombina humano neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humano, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología

A continuación se proporcionan únicamente lineamientos generales para establecer la dosis. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación para el tratamiento, la severidad del trastorno, de la ubicación y del grado del sangrado y de la condición clínica del paciente.

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben calcular de manera individual para cada paciente. Los intervalos de dosis se deben adaptar a las distintas vidas medias circulantes de los factores de coagulación respectivos en el complejo de protrombina. Los requerimientos de dosis individuales sólo pueden identificarse con base en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de la coagulación de interés, o con base en pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (INR, prueba de Quick) y con monitoreo continuo de la condición clínica del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de ensayos de la coagulación (ensayos específicos de los factores de la coagulación y/o pruebas globales para determinar los niveles del complejo de protrombina).

- **Sangrado y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con medicamentos antagonistas de la vitamina K.**

La dosis dependerá del INR antes del tratamiento y del INR que se desea alcanzar. El INR pre-tratamiento se debe medir lo más cercanamente posible al momento de administrar la dosis, a fin de calcular la dosis adecuada de Beriplex. En la siguiente tabla se proporcionan dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX/kg peso corporal) requeridas para la normalización del INR (por ejemplo, ≤ 1.3) a diferentes niveles iniciales de INR.

INR pre-tratamiento	2.0 – 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Dosis aproximada ml/kg peso corporal	1	1.4	2
Dosis aproximada UI (Factor IX)/kg peso corporal	25	35	50

La dosis se basa en un peso corporal no mayor a 100 kg. En consecuencia, en el caso de pacientes que pesen más de 100 kg, la dosis única máxima (UI de Factor IX) no debe ser mayor a 2500 UI para un INR de 2.0 - 3.9, 3500 UI para un INR de 4.0 - 6.0 y 5000 UI para un INR de > 6.0.

La corrección del deterioro de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K se alcanza por lo común aproximadamente a los 30 minutos después de la inyección. La administración simultánea de vitamina K debe considerarse en los pacientes que reciban Beriplex para revertir con urgencia los antagonistas de la vitamina K, ya que la vitamina K por lo general surte efecto en el transcurso de 4 - 6 horas. El tratamiento repetido con Beriplex en pacientes que requieren que se revierta de forma urgente el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no es respaldado por datos clínicos y, en consecuencia, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos con un número limitado de sujetos. La recuperación y duración del efecto pueden variar, siendo obligatorio monitorear el nivel de INR durante el tratamiento.

- **Sangrados y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de alguno de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K**

cuando no haya disponibles productos de factores específicos de la coagulación.

El cálculo de la dosis requerida de concentrado de complejo de protrombina se basa en datos de estudios clínicos:

- 1 UI de factor IX por kg de peso corporal puede incrementar la actividad plasmática del factor IX en 1.3% (0.013 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VII en 1.7% (0.017 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor II por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales se relacionan con el estándar en vigor de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de la coagulación en específico se expresa ya sea como porcentaje (respecto del plasma normal) o en Unidades Internacionales (respecto del estándar internacional para el factor de la coagulación en específico).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de un factor de la coagulación equivale a la cantidad contenida en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor X en 0.019 UI/ml.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x incremento deseado de factor X [UI/ml] x 53 donde 53 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

Observar que el cálculo se basa en datos de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. El cálculo basado en datos de sujetos sanos generaría un estimado menor de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, dicho valor debe usarse en el cálculo.

Existe disponible información específica del producto, proveniente de estudios clínicos en voluntarios sanos (N = 15), sobre el revertimiento del tratamiento con antagonista de la vitamina K para sangrado agudo mayor o profilaxis perioperatoria de sangrado (N = 98, N = 43).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes no ha sido establecida en estudios clínicos controlados

Población de edad avanzada

La posología y método de administración en personas de edad avanzada (> 65 años) son similares a las descritas en las recomendaciones generales.

Sobredosis

Para evitar la sobredosis, está indicado el monitoreo frecuente del estado de la coagulación durante el tratamiento, ya que el uso de dosis altas de concentrado de complejo de protrombina (sobredosis) se ha asociado con episodios de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. En caso de sobredosis, el riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada aumenta en pacientes con riesgo de padecer estas complicaciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto al presente concepto.

En lo relacionado con el plan de gestión de riesgos debe presentarse la versión actualizada al grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos para la feha de trámite del registro sanitario

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

3.2.2.3. BIOCEPTIN®

Expediente : 20130360
Radicado : 2017099068
Fecha : 14/07/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A
Fabricante : JSC Biocad S.A.C

Composición: Cada Vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Bioceptin® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano, a menos que estos pacientes no fueran aptos para recibir dichos tratamientos. Los pacientes receptor hormonal positivos también deben haber fracasado en la terapia hormonal, a menos que no fueran aptos para recibir dicha terapia.
- Como politerapia con paclitaxel para el tratamiento de pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para los cuales no es apto el tratamiento con antraciclina.
- Como politerapia con docetaxel para el tratamiento de pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- Como politerapia con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con CMM receptor hormonal positivo, que no hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

Bioceptin® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz (CMP) HER2 positivo.

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si aplica) (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, como politerapia con paclitaxel o docetaxel.
- Como politerapia con quimioterapia adyuvante de docetaxel y carboplatino.
- Como politerapia con quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante con trastuzumab, para una enfermedad localmente avanzada (incluida enfermedad inflamatoria) o tumores con un diámetro > 2 cm (ver las secciones Advertencias especiales y precauciones de utilización y Propiedades farmacodinámicas).

Bioceptin® debe utilizarse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o precoz cuyos tumores presenten sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 determinadas mediante un ensayo exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico

Bioceptin® como politerapia con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo del estómago o de la unión gastroesofágica, que no hayan recibido tratamiento antineoplásico previo para la enfermedad metastásica.

Bioceptin® debe utilizarse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM) cuyos tumores presenten sobreexpresión de HER2 determinada mediante una puntuación 2+ de IHQ (IHQ2+) y un resultado confirmatorio de SISH o FISH, o mediante una puntuación 3+ de IHQ (IHQ3+). Deben utilizarse métodos de ensayo exactos y validados

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Bioceptin®, a las proteínas murinas, o a alguno de los excipientes listados en la sección Lista de excipientes.

Disnea severa en reposo debido a complicaciones de cáncer avanzado o que requiera terapia con oxígeno suplementario

Precauciones y advertencias: Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Las pruebas para HER2 se deben realizar en un laboratorio especializado que pueda garantizar la adecuada validación de los procedimientos de prueba (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

En la actualidad, no existen datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento de pacientes expuestos previamente a trastuzumab como tratamiento adyuvante.

Disfunción cardiaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab presentan mayor riesgo de desarrollar ICC (clase II-IV según la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardiaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben trastuzumab como monoterapia o como politerapia con paclitaxel o docetaxel, especialmente después de la quimioterapia con una antraciclina (doxorrubicina o epirubicina). Pueden ser moderados a severos y se han asociado con muerte (ver sección Efectos indeseables). Además, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con aumento de riesgo cardiaco, por ejemplo: hipertensión, enfermedad de la arteria coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Bioceptin®, especialmente aquellos que fueron expuestos previamente a antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardiaca basal, incluidos exámenes físicos y de antecedentes, electrocardiograma (ECG), ecocardiografía, y/o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardiaca. Las evaluaciones cardiacas basales deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de Bioceptin®. Se debe realizar una evaluación riesgo-beneficio cuidadosa antes de decidir iniciar el tratamiento con Bioceptin®.

Con base en el análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles, trastuzumab puede persistir en la circulación por hasta 7 meses después de detener el tratamiento (ver sección Propiedades farmacocinéticas). Los pacientes que reciban antraciclinas después de detener el tratamiento con trastuzumab posiblemente pueden presentar mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia a base de antraciclinas por hasta 7 meses después de detener el tratamiento con trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Debe considerarse la evaluación cardiológica formal en pacientes con problemas cardiovasculares después de la detección sistemática basal. Se debe controlar la

función cardíaca de todos los pacientes durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El control puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar del control más frecuente (por ejemplo, cada 6 a 8 semanas). Si los pacientes presentan disminución continua de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción de la terapia si no se observa ningún beneficio clínico de la terapia con Bioceptin®.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad de continuar o reanudar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que experimentan disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende 10 puntos de fracción de eyección (FE) o más con respecto a la línea de base y por debajo de 50%, se debe suspender el tratamiento y se debe repetir la evaluación de la FEVI dentro de aproximadamente las siguientes 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o disminuye aún más, o se ha desarrollado ICC sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción de Bioceptin®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente superan los riesgos. Todos estos pacientes deben remitirse a evaluación cardiológica y deben someterse a seguimiento.

Si un paciente desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Bioceptin®, se debe tratar con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos fundamentales mejoraron con el tratamiento estándar para la ICC que consta de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab continuaron bajo terapia sin eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

Bioceptin® y las antraciclinas no deben administrarse simultáneamente como politerapia para el tratamiento del CMM.

Los pacientes con CMM que hayan recibido antraciclinas previamente también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor en comparación con el uso simultáneo de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz

En los pacientes con CMP, las evaluaciones cardiacas basales deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de Bioceptin®. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda control adicional, y se debe realizar anualmente hasta 5 años después de la última administración de Bioceptin®, o durante un periodo mayor si se observa disminución continua de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiere tratamiento médico, antecedentes de ICC o ICC existente (clase II – IV según la NYHA), FEVI < 55%, otra cardiomiopatía, arritmia cardiaca que requiere tratamiento médico, valvulopatía clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (los pacientes con hipertensión controlada mediante tratamiento médico estándar eran elegibles), y derrame pericárdico con deterioro hemodinámico, se excluyeron de los ensayos fundamentales sobre trastuzumab como tratamiento adyuvante y neoadyuvante para el CMP, y por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

Bioceptin® y las antraciclinas no deben administrarse simultáneamente como politerapia para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMP se observó aumento en la incidencia de eventos cardiacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino, y fue más marcado cuando se administró trastuzumab simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a los taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de eventos cardiacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 estudios fundamentales realizados con una mediana de seguimiento de 5,5 años disponible (BCIRG006), se observó un aumento continuo de hasta 2,37% en la tasa acumulativa de eventos cardiacos sintomáticos o de FEVI en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con un taxano después de la terapia con antraciclina, en comparación con aproximadamente 1% en los dos grupos de comparador (antraciclina más ciclofosfamida seguidas de taxano; y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo de evento cardiaco identificados en cuatro estudios grandes como tratamiento adyuvante incluyeron edad avanzada (> 50 años), FEVI baja (< 55%) en la línea de base, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel.

descenso de 10 a 15 puntos en la FEVI, y uso previo o simultáneo de antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de finalizar la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes del inicio del tratamiento con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En los pacientes con CMP elegibles para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Bioceptin® debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas únicamente en pacientes que no hayan recibido quimioterapia y únicamente con regímenes de dosis bajas de antraciclinas, es decir, dosis acumulativas máximas de 180 mg/m² de doxorrubicina o de 360 mg/m² de epirrubicina.

Si los pacientes han recibido tratamiento simultáneo con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Bioceptin® como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de administrar quimioterapia citotóxica adicional se determina con base en factores individuales.

La experiencia en la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de dosis bajas de antraciclina actualmente se limita a dos ensayos. Trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante con tres a cuatro ciclos de antraciclina (dosis acumulativa de doxorrubicina de 180 mg/m² o dosis de epirrubicina de 300 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta 1,7%).

La experiencia clínica es limitada en los pacientes mayores de 65 años de edad.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) e hipersensibilidad

Se han reportado RRP de trastuzumab serias que incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver sección Efectos indeseables). Se puede utilizar premedicación para reducir el riesgo de aparición de estos eventos. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas posteriores al inicio de la primera perfusión. Si ocurre una reacción a la perfusión, se debe interrumpir la perfusión o se debe disminuir su velocidad, y se debe supervisar al paciente hasta que se resuelvan todos los síntomas observados (ver sección Posología y modo de administración). Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron resolución de los síntomas y

posteriormente recibieron perfusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones serias se trataron exitosamente con terapia de apoyo como oxígeno, agonistas beta y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian con una evolución clínica que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones de cáncer avanzado y comorbilidades, pueden presentar mayor riesgo de reacción fatal a la perfusión.

Por lo tanto, estos pacientes no deben recibir tratamiento con Bioceptin® (ver sección Contraindicaciones).

También se ha reportado mejora inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con rápido deterioro clínico. Se han producido muertes dentro de horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado el inicio de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de dicho inicio tardío y se les debe instruir sobre cómo contactar a su médico si aparecen estos síntomas.

Eventos pulmonares

Se han reportado eventos pulmonares severos con el uso de trastuzumab en el entorno postcomercialización (ver sección Efectos indeseables). Estos eventos han sido fatales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluidos infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas conocidas por estar asociadas con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben recibir tratamiento con Bioceptin® (ver sección Contraindicaciones). Se debe tener precaución en caso de neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Bioceptin® y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en monos cangrejeros con dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento para humanos de la formulación intravenosa de trastuzumab de 2 mg/kg, y no han revelado ninguna evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación) del periodo de desarrollo fetal. Se desconoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Bioceptin® durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el entorno postcomercialización se han reportado casos de retraso del desarrollo renal y/o insuficiencia renal en el feto asociados con oligohidramnios; se han reportado algunos casos asociados con hipoplasia pulmonar fatal en el feto en mujeres embarazadas bajo tratamiento con trastuzumab. Se debe advertir a las mujeres que quedan embarazadas sobre la posibilidad de daño para el feto. Si una mujer embarazada recibe tratamiento con Bioceptin®, o si una paciente queda embarazada mientras recibe Bioceptin® o dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de Bioceptin®, se recomienda estrecha supervisión por parte de un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio realizado en monos cangrejeros lactantes a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal para humanos de la formulación intravenosa de trastuzumab de 2 mg/kg demostró que trastuzumab se distribuye en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se asoció con ningún efecto adverso en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se distribuye en la leche materna humana. Debido a que la IgG1 humana se distribuye en la leche humana, y se desconoce el daño potencial para el lactante, las mujeres no deben amamantar durante la terapia con Bioceptin® y durante 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas

La influencia de Bioceptin® sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe recomendar a los pacientes que experimenten síntomas relacionados con la perfusión (ver sección Advertencias especiales y precauciones de utilización) que no conduzcan vehículos ni operen máquinas hasta que los síntomas disminuyan.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más serias y/o frecuentes reportadas con el uso de trastuzumab hasta la fecha se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Lista tabulada de reacciones adversas

En esta sección se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas asociadas con la utilización de trastuzumab intravenoso, como monoterapia o como politerapia con quimioterapia, en los ensayos clínicos fundamentales y en el entorno postcomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos fundamentales.

Tabla 1. Efectos indeseables reportados con trastuzumab intravenoso como monoterapia o politerapia con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales (n = 8386) y en el entorno postcomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuente
	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Cistitis	Frecuente
	Herpes zoster	Frecuente
	Gripe	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	Infección cutánea	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infecciones del tracto respiratorio alto	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Erisipela	Frecuente
	Celulitis	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sepsis	Poco frecuente
Neoplasias benignas y malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia desconocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
	Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia desconocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuente
	+Reacción anafiláctica	Frecuencia desconocida
	+Choque anafiláctico	Frecuencia desconocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuente
	Anorexia	Muy frecuente
	Hiperpotasemia	Frecuencia desconocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Ansiedad	Frecuente
	Depresión	Frecuente
	Pensamiento anormal	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuente
	Mareo	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
	Ataxia	Frecuente
	Paresia	Rara
	Edema cerebral	Frecuencia desconocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuente
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuente
	Sequedad ocular	Frecuente
	Papiledema	Frecuencia desconocida
	Hemorragia en la retina	Frecuencia desconocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuente
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuente
	¹ Latidos irregulares	Muy frecuente
	¹ Palpitaciones	Muy frecuente
	¹ Aleteo cardíaco	Muy frecuente
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuente
	*Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Cardiomiopatía	Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco frecuente
	Choque cardiogénico	Frecuencia desconocida
	Pericarditis	Frecuencia desconocida
	Bradicardia	Frecuencia desconocida
	Ritmo de galope	Frecuencia desconocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuente
	¹ Hipotensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	¹ Sibilancia	Muy frecuente
	*Disnea	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	Epistaxis	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	*Neumonía	Frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	*Derrame pleural	Frecuente
	Neumonitis	Rara
	*Fibrosis pulmonar	Frecuencia desconocida
	*Dificultad respiratoria	Frecuencia desconocida
	*Insuficiencia respiratoria	Frecuencia desconocida
	*Infiltración pulmonar	Frecuencia desconocida
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia desconocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia desconocida
	*Broncoespasmo	Frecuencia desconocida
	*Hipoxia	Frecuencia desconocida
	*Disminución en la saturación de oxígeno	Frecuencia desconocida
	Edema laríngeo	Frecuencia desconocida
	Ortopnea	Frecuencia desconocida
	Edema pulmonar	Frecuencia desconocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia desconocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómito	Muy frecuente
	Nauseas	Muy frecuente
	¹ Inflamación de los labios	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Pancreatitis	Frecuente

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Hemorroides	Frecuente
	Resequedad bucal	Frecuente
	Lesión hepatocelular	Frecuente
	Hepatitis	Frecuente
	Dolor a la palpación en el hígado	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Insuficiencia hepática	Frecuencia desconocida
	Eritema	Muy frecuente
	Erupción cutánea	Muy frecuente
	¹ Tumefacción facial	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Trastorno en las uñas	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Piel seca	Frecuente
	Equimosis	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Erupción maculopapular	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Frecuencia desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
	¹ Tensión muscular	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor en el cuello	Frecuente
	Dolor en extremidad	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuente
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia desconocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia desconocida
	Insuficiencia renal	Frecuencia desconocida

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia desconocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia desconocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia desconocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama/mastitis	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas gripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Edema	Frecuente
	Contusión	Frecuente

*Indica reacciones adversas reportadas en asociación con un desenlace fatal.

¹Indica reacciones adversas reportadas en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la perfusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

*Observada en la politerapia después de las antraciclinas y como politerapia con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardiaca

La insuficiencia cardiaca congestiva clase II – IV según la NYHA, es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con desenlace fatal (ver sección Advertencias especiales y precauciones de utilización). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardiaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con trastuzumab (ver sección Advertencias especiales y precauciones de utilización).

En 3 ensayos clínicos fundamentales de trastuzumab como adyuvante administrado como politerapia con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (específicamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron monoterapia de quimioterapia (es decir, que no recibieron trastuzumab) y en los pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente a un taxano (0,3-0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con un régimen de dosis bajas de antraciclinas es limitada (ver sección Advertencias especiales y precauciones de utilización).

Cuando se administró trastuzumab después de finalizar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca clase III-IV según la NYHA en 0,6% de los pacientes del grupo de un año, después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el Estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC severa (clase III y IV según la NYHA) en el grupo de tratamiento de 1 año con trastuzumab fue 0,8%, y la tasa de disfunción del ventrículo izquierdo sintomática y asintomática leve fue 4,6%.

Se evidenció reversibilidad de la ICC severa (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de la FEVI $\geq$ 50% después del evento) en 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. Se demostró reversibilidad de la disfunción del ventrículo izquierdo sintomática y asintomática leve en 79,5% de los pacientes. Aproximadamente 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca ocurrieron después de finalizar el tratamiento con trastuzumab.

En los estudios fundamentales de cáncer metastásico con trastuzumab intravenoso, la incidencia de disfunción cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se administró como politerapia con paclitaxel, en comparación con 1% a 4% para la monoterapia con paclitaxel. Para la monoterapia con trastuzumab, la tasa fue 6% a 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina o ciclofosfamida (27%), una tasa significativamente mayor que la de antraciclina o ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con supervisión prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con 0% en los pacientes que recibieron docetaxel como monoterapia. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones alérgicas e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente 40% de los pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab experimentarán alguna forma de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión tiene una intensidad leve a moderada (sistema de clasificación según CTC de NCI) y tiende a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir, durante las perfusiones uno, dos y tres, y disminuyen su frecuencia en las perfusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómito y cefalea (ver sección Advertencias especiales y precauciones de utilización). La tasa de reacciones relacionadas con la perfusión de todos los grados varió entre los estudios dependiendo de la indicación, la metodología de recolección de datos, y si trastuzumab se administraba simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas severas que requieren intervención adicional inmediata pueden ocurrir usualmente durante la primera o la segunda perfusión de trastuzumab (ver sección Advertencias especiales y precauciones de utilización) y se han asociado con un desenlace fatal.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

La neutropenia febril y la leucopenia ocurrieron muy frecuentemente. Las reacciones adversas que ocurrieron frecuentemente incluyen anemia, trombocitopenia y neutropenia. Se desconoce la frecuencia de ocurrencia de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede aumentar levemente cuando Bioceptin® se administra con docetaxel después de una terapia con antraciclina.

Eventos pulmonares

Las reacciones adversas pulmonares severas ocurren en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con desenlace fatal. Estas incluyen, entre otras, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección Advertencias especiales y precauciones de utilización).

Inmunogenicidad

En el entorno del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP, el 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos

contra trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos en la línea de base).

Se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab en las muestras postbasales en 2 de 24 pacientes tratados con trastuzumab intravenoso.

Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos; sin embargo, parece que la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RPC]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA) de trastuzumab intravenoso, no se ven afectadas negativamente por estos anticuerpos.

No existen datos de inmunogenicidad disponibles sobre trastuzumab para el tratamiento del cáncer gástrico.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de reporte.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción entre medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en ensayos clínicos.

Efecto de Bioceptin® sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2 positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorrubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, POH, y doxorrubicinol, DOL) no se alteró en presencia de trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg o 4 mg/kg IV seguida de 6 mg/kg cada tres semanas [q3w] o 2 mg/kg IV semanalmente [q1w], respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab puede aumentar la exposición global de un metabolito de la doxorrubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no fueron claros.

Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo grupo de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg IV y 2 mg/kg IV semanalmente) y docetaxel (60 mg/m² IV) en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo, sugirieron que la administración

concomitante de trastuzumab no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (ToGA) realizado en pacientes, hombres y mujeres japoneses, con cáncer gástrico avanzado (CGA) para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utilizaban con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina no fue afectada por el uso simultáneo de cisplatino o por el uso simultáneo de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina en sí demostró mayores concentraciones y una semivida más larga cuando se administró como politerapia con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso simultáneo de capecitabina o por el uso simultáneo de capecitabina más trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2 positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de Bioceptin®

Al comparar las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg / 2 mg/kg IV q1w) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo (estudio JP16003), no se encontró evidencia de algún efecto farmacocinético de la administración simultánea de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos de dos estudios Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio Fase III (H0648g) en los que los pacientes recibieron tratamiento concomitante con trastuzumab y paclitaxel y dos estudios Fase II en los que se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982) a mujeres con CMM HER2 positivo, indica que las concentraciones séricas mínimas individuales y media de trastuzumab variaron dentro y entre los estudios, pero no se observó un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del estudio M77004 en el que se trataron mujeres con CMM HER2 positivo concomitantemente con trastuzumab, paclitaxel y doxorrubicina, con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde se administró trastuzumab como monoterapia (H0649g) o como politerapia con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (estudio H0648g), no sugirió ningún efecto de doxorrubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 sugirieron que carboplatino no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no parece influir en la farmacocinética de trastuzumab

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Es obligatorio realizar pruebas para HER2 antes de iniciar la terapia (ver las secciones Advertencias especiales y precauciones de utilización y Propiedades farmacodinámicas). El tratamiento con Bioceptin® debe iniciarlo únicamente un médico con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver sección Advertencias especiales y precauciones de utilización), y sólo debe administrarlo un profesional de la salud.

La formulación intravenosa de Bioceptin® no está prevista para administración subcutánea y se debe administrar únicamente mediante perfusión intravenosa.

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada cada tres semanas es 6 mg/kg de peso corporal, iniciando tres semanas después de la dosis de carga.

Pauta semanal

La dosis de carga inicial recomendada de Bioceptin® es 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada semanal de Bioceptin® es 2 mg/kg de peso corporal, iniciando una semana después de la dosis de carga.

Administración como politerapia con paclitaxel o docetaxel

En los ensayos fundamentales (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel el día después de la primera dosis de trastuzumab (Para la dosis, ver el Resumen de las Características del Producto [RCP] de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis previa de trastuzumab era bien tolerada.

Administración como politerapia con un inhibidor de la aromatasa

En un ensayo fundamental (BO16216) se administró trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No existió ninguna restricción con respecto al tiempo de

administración de trastuzumab y anastrozol (para la dosis, ver el RCP de anastrozol u otros inhibidores de la aromatasas).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada tres semanas

Como régimen cada tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Bioceptin® es 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Bioceptin® cada tres semanas es 6 mg/kg de peso corporal, iniciando tres semanas después de la dosis de carga.

Como régimen semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg semanales), concomitantemente con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Para la dosificación como politerapia con quimioterapia, ver sección Propiedades farmacodinámicas.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada cada tres semanas es 6 mg/kg de peso corporal, iniciando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben recibir tratamiento con Bioceptin® hasta la progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMP deben recibir tratamiento con Bioceptin® durante 1 año o hasta que se presente recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda extender el tratamiento para el CMP por más de un año (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Reducción de la dosis

No se realizaron reducciones de la dosis de Bioceptin® durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser supervisados cuidadosamente para detectar complicaciones de neutropenia durante este

tiempo. Para información sobre reducciones o retrasos de las dosis, ver el RCP de paclitaxel, docetaxel o inhibidores de la aromataasa.

Si la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) desciende 10 puntos de fracción de eyección (FE) o más con respecto a la línea de base y por debajo de 50%, se debe suspender el tratamiento y se debe repetir la evaluación de la FEVI dentro de las siguientes 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no aumenta, o disminuye aún más, o se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción de Bioceptin®, a menos que los beneficios para el paciente superen los riesgos. Todos estos pacientes deben remitirse a evaluación cardiológica y deben recibir seguimiento.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Bioceptin® y ha transcurrido una semana o menos, se debe administrar tan pronto como sea posible la dosis de mantenimiento usual (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg). No esperar hasta el próximo ciclo programado. Las dosis de mantenimiento posteriores deben administrarse 7 o 21 días después, para la pauta semanal o pauta de cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente omite una dosis de Bioceptin® y ha transcurrido más de una semana, se debe administrar nuevamente la dosis de carga de Bioceptin® durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento de Bioceptin® posteriores (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se deben administrar 7 o 21 días después, según la pauta semanal o pauta de cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en adultos mayores ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético poblacional, la edad y la insuficiencia renal no afectaron la disposición de trastuzumab.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica.

Modo de administración

La dosis de carga de Bioceptin® debe administrarse como una perfusión intravenosa de 90 minutos. No administrar como bolo. Bioceptin® perfusión

intravenosa deberá administrarse por un profesional de la salud preparado para manejar la anafilaxia y deberá estar disponible un kit de emergencia. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas después del inicio de la primera perfusión y durante dos horas después del inicio de las perfusiones posteriores para detectar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión (ver secciones Advertencias especiales y precauciones de utilización y Efectos indeseables). Interrumpir o disminuir la velocidad de la perfusión puede ayudar a controlar dichos síntomas. La perfusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de carga inicial se tolera bien, las dosis posteriores pueden administrarse como una perfusión de 30 minutos.

Para las instrucciones de reconstitución de Bioceptin® antes de la administración

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto paciente versión 1 Basado en PiL 06.10.2016
- Información para Prescribir versión 1 Basado en SmPC 06.10.2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 Vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión

Indicaciones: Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

Bioceptin® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- Como monoterapia para el tratamiento de pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano, a menos que estos pacientes no fueran aptos para

recibir dichos tratamientos. Los pacientes receptor hormonal positivos también deben haber fracasado en la terapia hormonal, a menos que no fueran aptos para recibir dicha terapia.

- Como politerapia con paclitaxel para el tratamiento de pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para los cuales no es apto el tratamiento con antraciclina.
- Como politerapia con docetaxel para el tratamiento de pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- Como politerapia con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con CMM receptor hormonal positivo, que no hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

Bioceptin® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz (CMP) HER2 positivo.

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si aplica).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, como politerapia con paclitaxel o docetaxel.
- Como politerapia con quimioterapia adyuvante de docetaxel y carboplatino.
- Como politerapia con quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia adyuvante con trastuzumab, para una enfermedad localmente avanzada (incluida enfermedad inflamatoria) o tumores con un diámetro > 2 cm.

Bioceptin® debe utilizarse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o precoz cuyos tumores presenten sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2 determinadas mediante un ensayo exacto y validado.

Cáncer gástrico metastásico

Bioceptin® como politerapia con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico HER2 positivo del estómago o de la unión gastroesofágica, que no hayan recibido tratamiento antineoplásico previo para la enfermedad metastásica.

Bioceptin® debe utilizarse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM) cuyos tumores presenten sobreexpresión de HER2 determinada mediante una puntuación 2+ de IHQ (IHQ2+) y un resultado confirmatorio de SISH o FISH, o mediante una puntuación 3+ de IHQ (IHQ3+). Deben utilizarse métodos de ensayo exactos y validados

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a Bioceptin®, a las proteínas murinas, o a alguno de los excipientes listados en la sección Lista de excipientes.

Disnea severa en reposo debido a complicaciones de cáncer avanzado o que requiera terapia con oxígeno suplementario

Precauciones y advertencias: Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Las pruebas para HER2 se deben realizar en un laboratorio especializado que pueda garantizar la adecuada validación de los procedimientos de prueba.

En la actualidad, no existen datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento de pacientes expuestos previamente a trastuzumab como tratamiento adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab presentan mayor riesgo de desarrollar ICC (clase II-IV según la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben trastuzumab como monoterapia o como politerapia con paclitaxel o docetaxel, especialmente después de la quimioterapia con una antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina). Pueden ser moderados a severos y se han asociado con muerte. Además, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con aumento de riesgo cardíaco, por ejemplo: hipertensión, enfermedad de la arteria coronaria documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con Bioceptin®, especialmente aquellos que fueron expuestos previamente a antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca basal, incluidos exámenes

físicos y de antecedentes, electrocardiograma (ECG), ecocardiografía, y/o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas basales deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de Bioceptin®. Se debe realizar una evaluación riesgo-beneficio cuidadosa antes de decidir iniciar el tratamiento con Bioceptin®.

Con base en el análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles, trastuzumab puede persistir en la circulación por hasta 7 meses después de detener el tratamiento. Los pacientes que reciban antraciclinas después de detener el tratamiento con trastuzumab posiblemente pueden presentar mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia a base de antraciclinas por hasta 7 meses después de detener el tratamiento con trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Debe considerarse la evaluación cardiológica formal en pacientes con problemas cardiovasculares después de la detección sistemática basal. Se debe controlar la función cardíaca de todos los pacientes durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El control puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar del control más frecuente (por ejemplo, cada 6 a 8 semanas). Si los pacientes presentan disminución continua de la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar la interrupción de la terapia si no se observa ningún beneficio clínico de la terapia con Bioceptin®.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad de continuar o reanudar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que experimentan disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende 10 puntos de fracción de eyección (FE) o más con respecto a la línea de base y por debajo de 50%, se debe suspender el tratamiento y se debe repetir la evaluación de la FEVI dentro de aproximadamente las siguientes 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o disminuye aún más, o se ha desarrollado ICC sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción de Bioceptin®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente superan los riesgos. Todos **estos pacientes deben remitirse a evaluación cardiológica y deben someterse a seguimiento.**

Si un paciente desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Bioceptin®, se debe tratar con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos fundamentales mejoraron con el tratamiento estándar para la ICC que consta de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina (BRA) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab continuaron bajo terapia sin eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

Bioceptin® y las antraciclinas no deben administrarse simultáneamente como politerapia para el tratamiento del CMM.

Los pacientes con CMM que hayan recibido antraciclinas previamente también están en riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor en comparación con el uso simultáneo de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz

En los pacientes con CMP, las evaluaciones cardíacas basales deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de Bioceptin®. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda control adicional, y se debe realizar anualmente hasta 5 años después de la última administración de Bioceptin®, o durante un periodo mayor si se observa disminución continua de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiere tratamiento médico, antecedentes de ICC o ICC existente (clase II – IV según la NYHA), FEVI < 55%, otra cardiomiopatía, arritmia cardíaca que requiere tratamiento médico, valvulopatía clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (los pacientes con hipertensión controlada mediante tratamiento médico estándar eran elegibles), y derrame pericárdico con deterioro hemodinámico, se excluyeron de los ensayos fundamentales sobre trastuzumab como tratamiento adyuvante y neoadyuvante para el CMP, y por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

Bioceptin® y las antraciclinas no deben administrarse simultáneamente como politerapia para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMP se observó aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino, y fue más marcado cuando se administró trastuzumab simultáneamente con taxanos que cuando se administró secuencialmente a los taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 estudios fundamentales realizados con una mediana de seguimiento de 5,5 años disponible (BCIRG006), se observó un aumento continuo de hasta 2,37% en la tasa acumulativa de eventos cardíacos sintomáticos o de FEVI en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con un taxano después de la terapia con antraciclina, en comparación con aproximadamente 1% en los dos grupos de comparador (antraciclina más ciclofosfamida seguidas de taxano; y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo de evento cardíaco identificados en cuatro estudios grandes como tratamiento adyuvante incluyeron edad avanzada (> 50 años), FEVI baja (< 55%) en la línea de base, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, descenso de 10 a 15 puntos en la FEVI, y uso previo o simultáneo de antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de finalizar la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulativa de antraciclina administrada antes del inicio del tratamiento con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En los pacientes con CMP elegibles para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Bioceptin® debe utilizarse simultáneamente con antraciclinas únicamente en pacientes que no hayan recibido quimioterapia y únicamente con regímenes de dosis bajas de antraciclinas, es decir, dosis acumulativas máximas de 180 mg/m² de doxorrubicina o de 360 mg/m² de epirrubicina.

Si los pacientes han recibido tratamiento simultáneo con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y Bioceptin® como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar quimioterapia citotóxica adicional.

después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de administrar quimioterapia citotóxica adicional se determina con base en factores individuales.

La experiencia en la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de dosis bajas de antraciclina actualmente se limita a dos ensayos. Trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante con tres a cuatro ciclos de antraciclina (dosis acumulativa de doxorubicina de 180 mg/m² o dosis de epirubicina de 300 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta 1,7%).

La experiencia clínica es limitada en los pacientes mayores de 65 años de edad.

Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) e hipersensibilidad

Se han reportado RRP de trastuzumab serias que incluyen disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. Se puede utilizar premedicación para reducir el riesgo de aparición de estos eventos. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas posteriores al inicio de la primera perfusión. Si ocurre una reacción a la perfusión, se debe interrumpir la perfusión o se debe disminuir su velocidad, y se debe supervisar al paciente hasta que se resuelvan todos los síntomas observados. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron perfusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones serias se trataron exitosamente con terapia de apoyo como oxígeno, agonistas beta y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian con una evolución clínica que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones de cáncer avanzado y comorbilidades, pueden presentar mayor riesgo de reacción fatal a la perfusión.

Por lo tanto, estos pacientes no deben recibir tratamiento con Bioceptin®.

También se ha reportado mejora inicial seguida de deterioro clínico y reacciones tardías con rápido deterioro clínico. Se han producido muertes dentro de horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy raras

ocasiones, los pacientes han experimentado el inicio de síntomas relacionados con la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de dicho inicio tardío y se les debe instruir sobre cómo contactar a su médico si aparecen estos síntomas.

Eventos pulmonares

Se han reportado eventos pulmonares severos con el uso de trastuzumab en el entorno postcomercialización. Estos eventos han sido fatales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluidos infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas conocidas por estar asociadas con ella, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben recibir tratamiento con Bioceptin®. Se debe tener precaución en caso de neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Bioceptin® y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento.

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en monos cangrejeros con dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento para humanos de la formulación intravenosa de trastuzumab de 2 mg/kg, y no han revelado ninguna evidencia de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación) del

periodo de desarrollo fetal. Se desconoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Bioceptin® durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el entorno postcomercialización se han reportado casos de retraso del desarrollo renal y/o insuficiencia renal en el feto asociados con oligohidramnios; se han reportado algunos casos asociados con hipoplasia pulmonar fatal en el feto en mujeres embarazadas bajo tratamiento con trastuzumab. Se debe advertir a las mujeres que quedan embarazadas sobre la posibilidad de daño para el feto. Si una mujer embarazada recibe tratamiento con Bioceptin®, o si una paciente queda embarazada mientras recibe Bioceptin® o dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de Bioceptin®, se recomienda estrecha supervisión por parte de un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio realizado en monos cangrejeros lactantes a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal para humanos de la formulación intravenosa de trastuzumab de 2 mg/kg demostró que trastuzumab se distribuye en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se asoció con ningún efecto adverso en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se distribuye en la leche materna humana. Debido a que la IgG1 humana se distribuye en la leche humana, y se desconoce el daño potencial para el lactante, las mujeres no deben amamantar durante la terapia con Bioceptin® y durante 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No existen datos disponibles sobre fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas

La influencia de Bioceptin® sobre la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se debe recomendar a los pacientes que experimenten síntomas relacionados con la perfusión que no conduzcan vehículos ni operen máquinas hasta que los síntomas disminuyan.

Reacciones adversas: Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más serias y/o frecuentes reportadas con el uso de trastuzumab hasta la fecha se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Lista tabulada de reacciones adversas

En esta sección se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas asociadas con la utilización de trastuzumab intravenoso, como monoterapia o como politerapia con quimioterapia, en los ensayos clínicos fundamentales y en el entorno postcomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos fundamentales.

Tabla 1. Efectos indeseables reportados con trastuzumab intravenoso como monoterapia o politerapia con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales (n = 8386) y en el entorno postcomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuente
	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Cistitis	Frecuente
	Herpes zoster	Frecuente
	Gripe	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Infección cutánea	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infecciones del tracto respiratorio alto	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Erisipela	Frecuente
	Celulitis	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sepsis	Poco frecuente
Neoplasias benignas y malignas y no	Progresión de la neoplasia	Frecuencia desconocida

Clasificación por órganos y sistemas especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	maligna	desconocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia desconocida
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
	Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipoprotrrombinemia	Frecuencia desconocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia desconocida
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	*Reacción anafiláctica	Frecuencia desconocida
	*Choque anafiláctico	Frecuencia desconocida
	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Anorexia	Muy frecuente
	Hiperpotasemia	Frecuencia desconocida
	Insomnio	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Ansiedad	Frecuente
	Depresión	Frecuente
	Pensamiento anormal	Frecuente
	¹ Temblor	Muy frecuente
	Mareo	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
	Ataxia	Frecuente
Trastornos oculares	Paresia	Rara
	Edema cerebral	Frecuencia desconocida
	Conjuntivitis	Muy frecuente
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuente
	Sequedad ocular	Frecuente

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	Papiledema	Frecuencia desconocida
	Hemorragia en la retina	Frecuencia desconocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuente
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuente
	¹ Latidos irregulares	Muy frecuente
	¹ Palpitaciones	Muy frecuente
	¹ Aleteo cardíaco	Muy frecuente
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuente
	*Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	¹ *Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Cardiomiopatía	Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco frecuente
	Choque cardiogénico	Frecuencia desconocida
	Pericarditis	Frecuencia desconocida
	Bradicardia	Frecuencia desconocida
	Ritmo de galope	Frecuencia desconocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuente
	¹ Hipotensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	¹ Sibilancia	Muy frecuente
	*Disnea	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	*Neumonía	Frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	*Derrame pleural	Frecuente
	Neumonitis	Rara
	*Fibrosis pulmonar	Frecuencia desconocida

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	*Dificultad respiratoria	Frecuencia desconocida
	*Insuficiencia respiratoria	Frecuencia desconocida
	*Infiltración pulmonar	Frecuencia desconocida
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia desconocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia desconocida
	*Broncoespasmo	Frecuencia desconocida
	*Hipoxia	Frecuencia desconocida
	*Disminución en la saturación de oxígeno	Frecuencia desconocida
	Edema laríngeo	Frecuencia desconocida
	Ortopnea	Frecuencia desconocida
	Edema pulmonar	Frecuencia desconocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia desconocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómito	Muy frecuente
	Nauseas	Muy frecuente
	² Inflamación de los labios	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Pancreatitis	Frecuente
	Hemorroides	Frecuente
	Resequedad bucal	Frecuente
	Lesión hepatocelular	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Frecuente
	Dolor a la palpación en el hígado	Frecuente
	Ictericia	Rara
	Insuficiencia hepática	Frecuencia desconocida
	Eritema	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido		

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
subcutáneo	Erupción cutánea	Muy frecuente
	¹ Tumefacción facial	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Trastorno en las uñas	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Piel seca	Frecuente
	Equimosis	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Erupción maculopapular	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Angioedema	Frecuencia desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
	¹ Tensión muscular	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor en el cuello	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Dolor en extremidad	Frecuente
	Trastorno renal	Frecuente
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia desconocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia desconocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Insuficiencia renal	Frecuencia desconocida
	Oligohidramnios	Frecuencia desconocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia desconocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia desconocida
	Inflamación de la mama/mastitis	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el	Asenia	Muy frecuente

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
lugar de la administración	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas gripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la perfusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Malestar general	Frecuente
	Edema	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuente

*Indica reacciones adversas reportadas en asociación con un desenlace fatal.

¹Indica reacciones adversas reportadas en gran parte en asociación con reacciones relacionadas con la perfusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

*Observada en la politerapia después de las antraciclinas y como politerapia con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva clase II – IV según la NYHA, es una reacción adversa frecuente asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con desenlace fatal. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos fundamentales de trastuzumab como adyuvante administrado como politerapia con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (específicamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron monoterapia de quimioterapia (es decir, que no recibieron trastuzumab) y en los pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente a un taxano (0,3-0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con un régimen de dosis bajas de antraciclinas es limitada.

Cuando se administró trastuzumab después de finalizar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardiaca clase III-IV según la NYHA en 0,6% de los pacientes del grupo de un año, después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el Estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC severa (clase III y IV según la NYHA) en el grupo de tratamiento de 1 año con trastuzumab fue 0,8%, y la tasa de disfunción del ventrículo izquierdo sintomática y asintomática leve fue 4,6%.

Se evidenció reversibilidad de la ICC severa (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de la FEVI $\geq 50\%$ después del evento) en 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. Se demostró reversibilidad de la disfunción del ventrículo izquierdo sintomática y asintomática leve en 79,5% de los pacientes. Aproximadamente 17% de los eventos relacionados con disfunción cardiaca ocurrieron después de finalizar el tratamiento con trastuzumab.

En los estudios fundamentales de cáncer metastásico con trastuzumab intravenoso, la incidencia de disfunción cardiaca varió entre 9% y 12% cuando se administró como politerapia con paclitaxel, en comparación con 1% a 4% para la monoterapia con paclitaxel. Para la monoterapia con trastuzumab, la tasa fue 6% a 9%. La mayor tasa de disfunción cardiaca se observó en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina o ciclofosfamida (27%), una tasa significativamente mayor que la de antraciclina o ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con supervisión prospectiva de la función cardiaca, la incidencia de ICC sintomática fue 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con 0% en los pacientes que recibieron docetaxel como monoterapia. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardiaca en estos ensayos experimentaron mejoría después de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones alérgicas e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente 40% de los pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab experimentarán alguna forma de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión tiene una intensidad leve a moderada (sistema de clasificación según CTC de NCI) y tiende a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir, durante las perfusiones uno, dos y tres, y disminuyen su frecuencia en las perfusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo,

Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo,

taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómito y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas con la perfusión de todos los grados varió entre los estudios dependiendo de la indicación, la metodología de recolección de datos, y si trastuzumab se administraba simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas severas que requieren intervención adicional inmediata pueden ocurrir usualmente durante la primera o la segunda perfusión de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

La neutropenia febril y la leucopenia ocurrieron muy frecuentemente. Las reacciones adversas que ocurrieron frecuentemente incluyen anemia, trombocitopenia y neutropenia. Se desconoce la frecuencia de ocurrencia de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede aumentar levemente cuando Bioceptin® se administra con docetaxel después de una terapia con antraciclina.

Eventos pulmonares

Las reacciones adversas pulmonares severas ocurren en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con desenlace fatal. Estas incluyen, entre otras, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Inmunogenicidad

En el entorno del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP, el 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos en la línea de base).

Se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab en las muestras postbasales en 2 de 24 pacientes tratados con trastuzumab intravenoso.

Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos; sin embargo, parece que la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [RPC]) y la seguridad determinada por la aparición de

reacciones relacionadas con la administración (RRA) de trastuzumab intravenoso, no se ven afectadas negativamente por estos anticuerpos.

No existen datos de inmunogenicidad disponibles sobre trastuzumab para el tratamiento del cáncer gástrico.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la supervisión continua del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de reporte.

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción entre medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en ensayos clínicos.

Efecto de Bioceptin® sobre la farmacocinética de otros antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2 positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, POH, y doxorubicinol, DOL) no se alteró en presencia de trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg o 4 mg/kg IV seguida de 6 mg/kg cada tres semanas [q3w] o 2 mg/kg IV semanalmente [q1w], respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab puede aumentar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no fueron claros.

Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo grupo de trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg IV y 2 mg/kg IV semanalmente) y docetaxel (60 mg/m² IV) en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (ToGA) realizado en pacientes, hombres y mujeres japoneses con cáncer gástrico avanzado (CGA) para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utilizaban con o sin

trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina no fue afectada por el uso simultáneo de cisplatino o por el uso simultáneo de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina en sí demostró mayores concentraciones y una semivida más larga cuando se administró como politerapia con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso simultáneo de capecitabina o por el uso simultáneo de capecitabina más trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2 positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los antineoplásicos sobre la farmacocinética de Bioceptin®

Al comparar las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg / 2 mg/kg IV q1w) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo (estudio JP16003), no se encontró evidencia de algún efecto farmacocinético de la administración simultánea de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos de dos estudios Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio Fase III (H0648g) en los que los pacientes recibieron tratamiento concomitante con trastuzumab y paclitaxel y dos estudios Fase II en los que se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982) a mujeres con CMM HER2 positivo, indica que las concentraciones séricas mínimas individuales y media de trastuzumab variaron dentro y entre los estudios, pero no se observó un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del estudio M77004 en el que se trataron mujeres con CMM HER2 positivo concomitantemente con trastuzumab, paclitaxel y doxorrubicina, con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde se administró trastuzumab como monoterapia (H0649g) o como politerapia con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (estudio H0648g), no sugirió ningún efecto de doxorrubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 sugirieron que **carboplatino no tuvo ningún impacto sobre la farmacocinética de trastuzumab.**

La administración concomitante de anastrozol no parece influir en la farmacocinética de trastuzumab

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Es obligatorio realizar pruebas para HER2 antes de iniciar la terapia. El tratamiento con Bioceptin® debe iniciarlo únicamente un médico con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica, y sólo debe administrarlo un profesional de la salud.

La formulación intravenosa de Bioceptin® no está prevista para administración subcutánea y se debe administrar únicamente mediante perfusión intravenosa.

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada cada tres semanas es 6 mg/kg de peso corporal, iniciando tres semanas después de la dosis de carga.

Pauta semanal

La dosis de carga inicial recomendada de Bioceptin® es 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada semanal de Bioceptin® es 2 mg/kg de peso corporal, iniciando una semana después de la dosis de carga.

Administración como politerapia con paclitaxel o docetaxel

En los ensayos fundamentales (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel el día después de la primera dosis de trastuzumab (Para la dosis, ver el Resumen de las Características del Producto [RCP] de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis previa de trastuzumab era bien tolerada.

Administración como politerapia con un inhibidor de la aromatasa

En un ensayo fundamental (BO16216) se administró trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No existió ninguna restricción con respecto al tiempo de administración de trastuzumab y anastrozol (para la dosis, ver el RCP de anastrozol u otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada tres semanas

Como régimen cada tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Bioceptin® es 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Bioceptin® cada tres semanas es 6 mg/kg de peso corporal, iniciando tres semanas después de la dosis de carga.

Como régimen semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg semanales), concomitantemente con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorrubicina y ciclofosfamida.

Para la dosificación como politerapia con quimioterapia, ver sección Propiedades farmacodinámicas.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada tres semanas

La dosis de carga inicial recomendada es 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada cada tres semanas es 6 mg/kg de peso corporal, iniciando tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben recibir tratamiento con Bioceptin® hasta la progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMP deben recibir tratamiento con Bioceptin® durante 1 año o hasta que se presente recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda extender el tratamiento para el CMP por más de un año.

Reducción de la dosis

No se realizaron reducciones de la dosis de Bioceptin® durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser supervisados cuidadosamente para detectar complicaciones de neutropenia durante este tiempo. Para información sobre reducciones o retrasos de las dosis, ver el RCP de paclitaxel, docetaxel o inhibidores de la aromatasa.

Si la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) desciende 10 puntos de fracción de eyección (FE) o más con respecto a la línea de base y por debajo de 50%, se debe suspender el tratamiento y se debe repetir la evaluación de la FEVI dentro de las siguientes 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no aumenta, o disminuye aún más, o se ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción de Bioceptin®, a menos que los beneficios para el paciente superen los riesgos. Todos estos pacientes deben remitirse a evaluación cardiológica y deben recibir seguimiento.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Bioceptin® y ha transcurrido una semana o menos, se debe administrar tan pronto como sea posible la dosis de mantenimiento usual (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg). No esperar hasta el próximo ciclo programado. Las dosis de mantenimiento posteriores deben administrarse 7 o 21 días después, para la pauta semanal o pauta de cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente omite una dosis de Bioceptin® y ha transcurrido más de una semana, se debe administrar nuevamente la dosis de carga de Bioceptin® durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento de Bioceptin® posteriores (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se deben administrar 7 o 21 días después, según la pauta semanal o pauta de cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en adultos mayores ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético poblacional, la edad y la insuficiencia renal no afectaron la disposición de trastuzumab.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica.

Modo de administración

La dosis de carga de Bioceptin® debe administrarse como una perfusión intravenosa de 90 minutos. No administrar como bolo. Bioceptin® perfusión

intravenosa deberá administrarse por un profesional de la salud preparado para manejar la anafilaxia y deberá estar disponible un kit de emergencia. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas después del inicio de la primera perfusión y durante dos horas después del inicio de las perfusiones posteriores para detectar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión. Interrumpir o disminuir la velocidad de la perfusión puede ayudar a controlar dichos síntomas. La perfusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de carga inicial se tolera bien, las dosis posteriores pueden administrarse como una perfusión de 30 minutos.

Para las instrucciones de reconstitución de Bioceptin® antes de la administración

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto paciente versión 1 Basado en PiL 06.10.2016 y la información para prescribir versión 1 Basado en SmPC 06.10.2016

Plan de gestión de riesgos: debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos incluyendo las siguientes recomendaciones:

- Incluir las medidas educativas para los profesionales de la salud y la planeación de Programa de pacientes de baja intensidad para monitorización de los riesgos identificados y potenciales.

- Incluir y establecer medidas de minimización para el riesgo identificado asociado con Oligohidramnios (reportado para el innovador).

- Allegar los los informes periódicos actualizados de seguridad (PSUR-PBRER

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.

BEVAX® 400 mg/16 mL

Expediente : 20129484
Radicado : 2017090237
Fecha : 28/06/2017
Interesado : Exeltis S.A.S.
Fabricante : PharmADN S.A

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Bevacizumab

Cada vial de 16mL contiene 400mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión intravenosa

Indicaciones: Cáncer colo-rectal metastásico CCM:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado:

En combinación con quimioterapia basada en platino, Bevax® esta indicado, para el tratamiento de 1° línea de pacientes adultos con carcinoma pulmonar de células no pequeñas avanzado, no resecable, metastásico o recurrente, de histología no escamoso.

En combinación con Erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con (CPCNP no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de 1° línea en pacientes adultos con cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, en combinación con interferón alfa-2A (INF).

Glioblastoma:

Bevax® esta indicado para el tratamiento de glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

Cancer de ovario epitelial:

Bevax® en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción sub-óptima o no, cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevax® está indicado para el tratamiento de pacientes adultas con carcinoma persistente,

recurrente o metastásico de cuello uterino, en combinación ya sea con paclitaxel y cisplatino o bien paclitaxel y topotecan

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación;
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hamster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Bevax® está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).
- Pacientes en Embarazo

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Fístulas y perforaciones gastrointestinales (GI): Durante el tratamiento con Bevacizumab los pacientes pueden tener incrementado el riesgo de perforación gastrointestinal y/o perforación de la vesícula biliar. El proceso inflamatorio intra-abdominal en pacientes con carcinoma metastásico de colon podría ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

La presentación típica puede incluir dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento y fiebre. La perforación puede verse complicada por absceso abdominal, fístula y la necesidad de llevar a cabo ostomía. La mayoría de los casos aparecieron en los primeros 50 días del inicio de tratamiento con bevacizumab.

Se debe evitar el uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de ovario con afectación recto-sigmoidea o pélvica tras estudio de imagen con TAC o con síntomas clínicos de obstrucción intestinal.

La radiación previa es un factor de riesgo para la perforación GI en pacientes con cáncer de cuello uterino persistente.

El tratamiento debe interrumpirse de forma permanente en aquellos pacientes que presenten perforación gastrointestinal.

Fístulas GI-vaginales

Los pacientes bajo tratamiento con bevacizumab por cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tienen más riesgo de fístulas entre la vagina y cualquier parte del tracto GI.

La radiación previa es un factor de riesgo importante para el desarrollo de fístula GI vaginal

Fístulas no-GI

Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Bevacizumab. En caso de fístula traqueoesofágica (TE) o cualquier fístula de Grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento. En otras fístulas internas que no se presenten en el tracto GI también debe considerarse la interrupción del tratamiento con el antiangiogénico.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab podría dificultar la cicatrización. Se notificaron complicaciones en la cicatrización de heridas graves, incluso complicaciones anastomóticas con resultado mortal.

En pacientes que hayan sido sometidos a cirugía mayor, deben aguardarse al menos 28 días para iniciar tratamiento con bevacizumab o bien hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. En caso de pacientes en tratamiento con el monoclonal que presenten complicaciones en la cicatrización debe interrumpirse la administración de bevacizumab.

Raramente se han reportado casos de fascitis necrotizante, incluso mortales. En pacientes que desarrollen esta patología debe suspenderse el tratamiento con bevacizumab.

Hemorragia

Los pacientes tratados con Bevacizumab tienen mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Suspender el bevacizumab a pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 ó 4 durante la terapia

Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y suspender el tratamiento con Bevacizumab en casos de hemorragia intracraneal.

Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en aquellos que estaban recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento del tromboembolismo antes del inicio de la terapia. Sin embargo, los pacientes que desarrollaron trombosis venosa durante el tratamiento y fueron tratados con warfarina aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de Grado 3 o mayor.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, tratados con Bevacizumab pueden tener riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave, en algunos casos mortal. No deben tratarse con Bevacizumab pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptisis reciente ($> 2,5$ ml de sangre roja). Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con bevacizumab en pacientes que desarrollen hemorragia severa durante la terapia.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP):

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Bevacizumab que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el SERP, trastorno neurológico raro que puede presentarse, entre otros, con los siguientes signos y síntomas: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RMN).

En estos pacientes se recomienda realizar el tratamiento específico sintomático incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Bevacizumab. Se desconoce la seguridad de la reiniciación de la terapia con Bevacizumab en pacientes que hayan experimentado SERP previamente.

Precauciones

Hipertensión

Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Bevacizumab. Según la información disponible hay probabilidades que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Es necesario tener controlada la presión arterial, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab y hacer monitoreo de la tensión arterial durante la terapia, para corregir desvíos. El tratamiento con Bevacizumab debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva.

Se sugiere evitar los diuréticos para evitar la hipertensión en aquellos pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino.

Proteinuria:

Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Bevacizumab. Existen datos que sugieren que la proteinuria puede estar relacionada con la dosis. Se sugiere monitorizar la proteinuria mediante el empleo de tiras reactivas urinarias, antes y después de la terapia. En caso de proteinuria de grado 4 (sdme. Nefrótico), interrumpir de forma permanente el bevacizumab.

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Tromboembolismo arterial

El tratamiento de bevacizumab junto a quimioterapia podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio)

Tener especial precaución en los pacientes tratados con Bevacizumab junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Suspender el tratamiento en los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Tromboembolismo venoso

Existe riesgo de sufrir reacciones tromboembólicas venosas, incluyendo embolismo pulmonar en pacientes bajo tratamiento con Bevacizumab.

Pueden tener riesgo incrementado a esta reacción mujeres con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino.

Suspender el tratamiento con bevacizumab a pacientes que presenten reacciones tromboembólicas que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con reacciones tromboembólicas $\leq$ grado 3 requieren una monitorización rigurosa.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos se notificaron reacciones relacionadas con ICC. Los acontecimientos oscilaron desde la disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Bevacizumab a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardiaca congestiva preexistente.

Neutropenia e infecciones:

En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia mielosupresiva junto con Bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril o infección asociada o no a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con platino o taxanos en el tratamiento del CPNM y en combinación con paclitaxel y topotecan en cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión

Existe el riesgo de que los pacientes presenten reacciones a la infusión o reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otra infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si apareciera una reacción, interrumpir la infusión y administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o

concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa y en estos casos la ONM es un riesgo identificado.

Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevacizumab y bifosfonatos por vía intravenosa.

Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procesos dentales invasivos, siempre que sea posible

Uso intravítreo: Alteraciones oculares. Tras el uso de la preparación de la solución para uso no aprobado intravítreo se han notificado eventos adversos luego del uso por vía intravítrea de bevacizumab fraccionado. Estos fueron pérdida permanente de la visión, endoftalmitis (infecciosa y estéril), inflamación intraocular (uveítis, vitritis), desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentoso de la retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea o hemorragia retinal, partículas flotantes en vítreo, hiperemia ocular, molestia o dolor ocular.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo no aprobado

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración.

Insuficiencia ovárica/ fertilidad

Bevacizumab puede afectar a la fertilidad de la mujer por insuficiencia ovárica Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab se debe conversar con las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente prever estrategias para mantener la fertilidad

Reacciones adversas:

En diferentes estudios clínicos llevados a cabo con Bevacizumab en tumores de órgano sólido se ha observado el siguiente perfil de seguridad, del que se describen como principales hallazgos:

Reacciones adversas graves seleccionadas:

- Perforaciones gastrointestinales: en ensayos clínicos se han reportado fístulas gastrointestinales de todos los grados con una incidencia de hasta el 2%, según el tipo de cáncer. Se reportaron como casos graves de perforación con una incidencia variable entre 1 y 3,2%, notificándose un desenlace mortal en aproximadamente la tercera parte de los casos graves, que representa entre el 0,2% y 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En un estudio en pacientes con cáncer de cérvix persistente, con antecedentes de radiación previa la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales en el grupo tratado con bevacizumab fue del 8,3% y 0,9% en el grupo control. En otro estudio que combinó el antiVEGF con quimioterapia, fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad en campo previamente radiado (16,7%) vs pacientes con recurrencia de la enfermedad fuera de este campo. Los paciente que desarrollaron este tipo de fistula pueden tener obstrucción intestinal y requerir ostomía derivativa.

- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, sobre todo en histología escamosa.

En CPCNP no escamoso se presentó con una frecuencia de hasta el 9% en pacientes tratados con bevacizumab en conjunto con quimioterapia, siendo hasta de un 2,3% la incidencia las reacciones grado 3 a 5. La hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva puede presentarse repentinamente, y hasta las 2/3 partes tuvo desenlace fatal.

Se reportaron hemorragias gastrointestinales (incluso hemorragia rectal y melena) en pacientes con cáncer colorectal, que fueron evaluadas como asociadas al tumor; así mismo hemorragias asociadas en SNC en pacientes con metástasis cerebrales.

Las hemorragias mucocutáneas se presentaron en hasta un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab, siendo la presentación clínica más común la epistaxis grado 1, de menos de 5 minutos de duración, que resolvió sin tratamiento médico ni cambios en el esquema de tratamiento de bevacizumab.

- Tromboembolismo arterial: Se observó aumento de reacciones tromboembólicas arteriales que incluyeron accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataque isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales. Con incidencia mayor en los pacientes que recibieron Bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia.

La incidencia global de estas reacciones fue globalmente de hasta 3,3% y hasta

1,7% en brazo control, con desenlace fatal en 0,8% y 0,5% respectivamente en ambos brazos.

Fueron reportados accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

La incidencia de manifestaciones tromboembólicas arteriales fue algo superior:

11% (11/100) de los pacientes comparado con el 5,8% (6/104) en el grupo de quimioterapia control, en un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no pudieran recibir irinotecán, en el que se evaluó Bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico.

Se describirán a continuación otras de las reacciones adversas serias notificadas:

Fístulas no-GI: El tratamiento con bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo reacciones con desenlace mortal.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$) de fístulas en otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia post-comercialización.

Éstas fueron notificadas en diferentes tiempos de de tratamiento (desde la primera semana hasta luego del primer año desde el inicio del tratamiento) siendo en su mayoría dentro de los 6 primeros meses.

Cicatrización de heridas:

Si bien en los ensayos clínicos no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía mayor en los últimos 28 días, estudios en carcinoma metastásico de colon o recto, incorporaron pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab, y en ellos no se observó incremento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab, en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte. En los estudios de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado severas incluso fatales, hasta en un 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9% de los pacientes en los brazos control.

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de Grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control.

Hipertensión:

Se notificó un incremento en la incidencia de hipertensión de diferente severidad en todos los ensayos clínicos, representando hasta un 42,1% en los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 (requiriendo medicamento antihipertensivo oral) se produjo en 0,4% al 17,9% de los pacientes tratados con Bevacizumab. La crisis hipertensiva se produjo en hasta un 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3).

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como IECA, diuréticos, y bloqueantes cálcicos. Raramente se requirió suspender el tratamiento con anti VEGF u hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociada al tratamiento con bevacizumab y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante.

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SRP): Trastorno neurológico raro, con características clínicas inespecíficas, cuyas manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden incluir: convulsiones, dolor de cabeza, alteraciones del estado mental, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere confirmación imagenológica, preferentemente resonancia magnética. (RM)

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no

controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SERP.

Se reportaron 8 casos de SERP, en ensayos clínicos. Dos de los cuales no tuvieron confirmación por resonancia.

Proteinuria:

En los ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado casos de proteinuria entre un 0,7% y 38% de los pacientes tratados, con severidad variable desde clínicamente asintomática, transitoria, indicios de proteinuria hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria leve. Los casos severos o medicamento significantes fueron hasta de un 8,1% de los pacientes tratados. Los casos de mayor severidad, amenazantes para la vida (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. La proteinuria observada en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos se suspendió el tratamiento con bevacizumab cuando los niveles de proteinuria superaban los 2 g/24 h hasta la recuperación a valores inferiores.

Hemorragias asociadas al tumor:

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con anti VEGF, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento.

Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Posteriormente los pacientes con CPCNP con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase III mientras que sí se incluyeron pacientes con histología tumoral desconocida. En este caso se observó hemorragia de diferente severidad en hasta el 9% en los pacientes

tratados con bevacizumab + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de moderadas a severas (Grado 3-5) se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con la combinación comparado con <1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores; 3 pacientes de 91 (3,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de esta reacción en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia (2,8 a 17,3%) y en los que sólo recibieron quimioterapia control (3,2 a 15,6%). Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y tromboflebitis.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas severas a graves (Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

La incidencia de esta reacción adversa severa a grave fue superior en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de cévix persistente, recurrente o metastásico, en el que se han reportado hasta en un 15,6% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que ya padecieron una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con el tratamiento con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia solamente.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC):

En los ensayos clínicos con Bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos con cáncer de mama metastásico se notificó hasta en un 3,5% de los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con quimioterapia ICC de Grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control.

Tras la terapia clínica apropiada, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en cáncer de mama metastásico.

En la mayoría de los ensayos clínicos con Bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association), por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/ m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión:

En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Bevacizumab es frecuente (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones:

Se notificaron infecciones de grado 3-5 en hasta el 24% de los pacientes de ensayo clínico con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico tratados con Bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecan

Insuficiencia ovárica/fertilidad:

En un ensayo clínico de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH $\geq$ 30 mUI/mL y un valor negativo de β -HCG para test de embarazo. Se notificaron 39% de nuevos casos de insuficiencia ovárica en los pacientes de grupo mFOLFOX-6+ bevacizumab en comparación con el 2,6% de nuevos casos en el grupo que recibió mFOLFOX-6. Tras la suspensión del tratamiento con bevacizumab un 86,2% de estas mujeres recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

El tratamiento con bevacizumab podría asociarse a disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina. A través de los ensayos clínicos, en pacientes tratados con Bevacizumab, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón internacional normalizada (RIN).

Reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Bevacizumab (con una incidencia mayor al 10% y al menos el doble que la incidencia en el grupo control) son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis, proteinuria, alteración del gusto, piel seca, hemorragia rectal, alteraciones lacrimales, dolor dorsal, dermatitis exfoliativa. Algunas de estas reacciones son comunes con la quimioterapia, sin embargo bevacizumab podría exacerbarlas, como ejemplos se describen el síndrome de eritrodisestesia con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, o el síndrome sensorial neuropático con paclitaxel u oxiplatino o desórdenes ungueales o alopecia con paclitaxel. En los ensayos clínicos bevacizumab fue discontinuado por reacciones adversas entre un 8,4 y 21% de los pacientes.

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Se describen a continuación las reacciones adversas atribuidas a Bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia, en múltiples indicaciones y clasificadas por frecuencia. La relación causal de éstas con Bevacizumab se determinó por:

- En reacciones de cualquier severidad (Grado 1-5 NCI-CTCAE) diferencia del 10% en entre los brazos de tratamiento en ensayos clínicos o al menos con una diferencia del 2% de reacciones Grado 3-5 (NCI-CTCAE)
- Estudios de seguridad a partir de la comercialización ,
- La notificación espontánea,
- Los estudios epidemiológicos/no intervencionales o los estudios observacionales.

- O a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: Sepsis, Celulitis, Abscesos^{b,d}, Infección, Infección en el tracto urinario. Rara: Fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia, Trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a, b,d}

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Muy frecuentes: anorexia. Frecuentes: Deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: Neuropatía sensorial periférica^b, Disartria, cefalea, disgeusia. Frecuentes: accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia. Rara: Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} Muy raras: Encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardiaca congestiva^{a, b}, Taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: Hipertensión^{a,b}, Tromboembolismo venoso ^{b,d}. Frecuentes: tromboembolismo (arterial) ^{b, d}, Hemorragia^{b,d}, Trombosis venosa profunda. Frecuencia no conocida: Microangiopatía trombótica renal ^{a, b}

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Muy frecuentes: disnea, rinitis. Frecuentes: Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis^{b, d}, embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia, Disfonía ^a. Frecuencia no conocida: Hipertensión pulmonar, Perforación del tabique nasal ^a.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal. Frecuentes: Perforación gastrointestinal ^{b,d}, perforación íleo intestinal, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales^{c,d}, Trastorno gastrointestinal, Proctalgia. Frecuencia no conocida: Úlcera gastrointestinal ^a.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: Perforación de la vesícula biliar^{b,c}.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy Frecuentes: Complicaciones en la cicatrización de heridas^{b,d}, Dermatitis exfoliativa, piel seca, decoloración de la piel. Frecuentes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Muy Frecuente: artralgia. Frecuentes: Fístulaa,b Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda. Frecuencia no conocida: Osteonecrosis mandibular a,b.

Trastornos renales y urinarios: Muy Frecuentes: proteinuriab, d

Trastornos del aparato reproductor: Muy Frecuentes: Insuficiencia ovárica, Frecuente: dolor pélvico. Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetalesa,b

Trastornos generales y alt. De lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga, fiebre, dolor, inflamación de la mucosa. Frecuentes: letargia.

Investigaciones: muy frecuente: pérdida de peso.

a- Ampliación de información en sección reacciones adversas en etapa de comercialización

b- Términos que describen un concepto médico (no una sola afección). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (ej. Reacciones tromboembólicas arteriales: Puede incluir accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras)

c- Basado en subestudio

d- Ampliación de información en sección de reacciones adversas graves.

e- En la descripción de fístula GI-vaginal el tipo recto-vaginal es el más frecuente

Se describen a continuación las reacciones adversas graves presentadas tras el uso de bevacizumab en diferentes indicaciones y con diversos regímenes de quimioterapia. Se define como reacción adversa grave a aquellas grado 3 a 5 de NCI-CTCAE, con al menos una diferencia del 2% en comparación con el brazo control. Además se incluyen reacciones consideradas clínicamente significativas o graves.

Infecciones e infestaciones: frecuentes: sepsis, celulitis, abscesoa,b, infección, infección en el tracto urinario. Frecuencia no conocida: fascitis necrosante

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: muy frecuentes: neutropenia febril, leucopenia, Neutropenia, trombocitopenia. Frecuentes: Anemia, Linfopenia.

Trastornos del sistema inmunológico: Frecuencia no conocida: hipersensibilidad reacciones a la perfusión

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: deshidratación

Trastornos del sistema nervioso: Muy frecuentes: neuropatía sensorial periférica, Frecuentes: accidente cerebrovascular, síncope, somnolencia, cefalea. Frecuencia no conocida: síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,c, encefalopatía hipertensiva.

Trastornos cardiacos: Frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva, b, taquicardia supraventricular.

Trastornos vasculares: Muy frecuentes: hipertensión, b. Frecuentes: tromboembolismo (arterial) a,b, hemorragia a,b, tromboembolismo (venoso) a,b, trombosis venosa profunda . Frecuencia no conocida: microangiopatía trombótica renal b,c.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: hemorragia pulmonar/ hemoptisis a,b , embolia pulmonar, epistaxis, disnea, hipoxia. Frecuencia no conocida: hipertensión pulmonar, perforación del tabique nasal.

Trastornos gastrointestinales: muy frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Frecuentes: perforación intestinal, íleo, obstrucción intestinal, fístulas rectovaginales c,d, trastorno gastrointestinal, estomatitis, proctalgia. Frecuencia no conocida: perforación gastrointestinal a,b, úlcera gastrointestinal c, hemorragia rectal.

Trastornos hepatobiliares: Frecuencia no conocida: perforación de la vesícula biliar b,c.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Frecuentes: complicaciones en la cicatrización de heridas a,b, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: fístula a,b, mialgia, artralgia, debilidad muscular, dolor de espalda. Frecuencia no conocida: osteonecrosis mandibular b,c.

Trastornos renales y urinarios: Frecuentes: proteinuria

Trastornos del aparato reproductor: Frecuentes: dolor pélvico. Frecuencia desconocida: insuficiencia ovárica

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Frecuencia desconocida: anomalías fetales

Trastornos generales y alt. De lugar de administración: muy frecuentes: astenia, fatiga. Frecuentes: dolor, letargia, inflamación de la mucosa.

Reacciones posteriores a la comercialización (entre paréntesis se indica frecuencia obtenida de datos de los ensayos clínicos)

Infecciones e Infestaciones: Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fístula (raro)

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos

Trastornos del sistema nervioso: Encefalopatía hipertensiva (muy rara)

Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (rara)

Trastornos vasculares: Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Perforación del septum nasal (no conocida), Hipertensión pulmonar (no conocida), Disfonía (frecuente).

Trastornos gastrointestinales: Úlcera gastrointestinal (no conocida).

Trastornos hepatobiliares: Perforación de la vesicular biliar (no conocida)

Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo: Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con Bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos

Interacciones: Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No fueron observadas interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Bevacizumab con la administración concomitante de

quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con Bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a u otras quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorrubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los resultados de diferentes ensayos de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán ni de su metabolito activo SN38, tampoco en la de capecitabina ni de sus metabolitos, ni en la de oxaliplatino.

Tampoco bevacizumab tuvo efecto significativo en la farmacocinética del interferón alfa-2a.

Bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de cisplatino en pac. con CPCNP no escamoso, pero no pueden extraerse conclusiones respecto a la FC de gemcitabina en esa patología.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En pacientes con carcinoma de células renales metastásico, tratados con bevacizumab y sunitinib podría presentarse anemia hemolítica microangiopática (fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia). El acontecimiento es reversibles tras la retirada de la medicación.

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

En pacientes tratados con bevacizumab asociado a platinos o taxanos se ha observado aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales).

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de

Bevacizumab. En cáncer de células renales no sería conveniente la asociación de ambos anticuerpos ya que aumentaría la toxicidad con descenso en la supervivencia global

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis necesaria de Bevac® depende del tipo de patología a tratar y del peso corporal. La dosis sugerida puede variar según la indicación entre 5mg, 7,5mg, 10mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Bevacizumab puede administrarse con una frecuencia bisemanal o trisemanal. El número de infusiones va a depender a cómo está respondiendo el paciente al tratamiento (ver Posología) Bevac® es una solución que debe prepararse para su administración. (ver Modo Preparación). La vía de administración es intravenosa, únicamente como infusión. No debe administrarse como bolo endovenoso. La primera dosis debe hacerse en 90 minutos y luego este tiempo puede reducirse según tolerabilidad.

Posología:

Carcinoma de colon o recto metastásico:

Dosis sugerida de Bevac® en pacientes adultos con cáncer colo-rectal 5 ó 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas o bien 7,5mg/kg o 15mg/kg de peso corporal administrados cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) Dosis de Bevac recomendada: 7,5 ó 15 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada 3 semanas. Se administra en combinación con quimioterapia basada en platino, hasta 6 ciclos, luego se continúa con BEVAX® hasta que la enfermedad progrese o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico: Dosis recomendada de Bevac®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta toxicidad inaceptable.

Glioblastoma (grado IV/OMS): Dosis recomendada de Bevac®: 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas. Se sugiere mantener el tratamiento hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, o hasta que se presente toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial:

Tratamiento de 1° línea: La dosis recomendada de Bevac® es 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y paclitaxel, durante 6 ciclos, seguido de monoterapia con Bevac® hasta progresión de la enfermedad que motivo la prescripción, toxicidad inaceptable o un máximo de 15 meses.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino sensible: Dosis recomendada de Bevac® es de 15 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 3 semanas, en combinación con carboplatino y gemcitabina, durante 6 ciclos y luego como monoterapia hasta 10 ciclos de tratamiento, o hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de la enfermedad recurrente, platino resistente: Dosis recomendada de Bevac® es de 10 mg/kg de peso corporal, administrado como infusión intravenosa, una vez cada 2 semanas, en combinación con paclitaxel, topotecan (semanal) o doxorubicina liposomal pegilada, hasta progresión de la enfermedad que motivó la prescripción, o toxicidad inaceptable. Cuando se administra bevacizumab con topotecan (dado de días 1 a 5, cada 3 semanas), deben administrarse 15mg/kg de peso corporal de Bevac®.

Cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico:

Bevac® se administra en combinación con paclitaxel y cisplatino o carboplatino, o con paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevac® es de 15 mg/kg de peso corporal administrada como infusión intravenosa una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar con el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 de 02 de Junio de 2017
- Información para prescribir Versión 01 de 02 de Junio de 2017

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 la solicitud realizada mediante radicado número 2017090237 del 28/06/2017 requiere ser estudiada junto con los alcances allegados por el interesado mediante radicados números 2017105854 del 27/07/2017 y 2017123712 del 29/08/2017 dados los Lineamientos para la radicación de trámites ante la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora.

3.2.2.5. BEVAC

Expediente : 20130313
Radicado : 2017098748
Fecha : 13/07/2017
Interesado : Laboratorios Delta S.A.S.
Fabricante : Biological E LTD

Composición: Cada mL contiene 2mcg de HBsAg Purificado

Forma farmacéutica: Suspensión estéril para inyección

Indicaciones: Inmunización de personas expuestas a la infección causada por el virus de Hepatitis B y sus sub – tipos comunes. También puede ser suministrada a pacientes infectados con virus de Hepatitis C y D, para protegerlos en contra de la co- infección con Hepatitis B. Bevac ® se recomienda principalmente para neonatos, infantes y adultos jóvenes, no solo para la prevención de la enfermedad, sino también para protegerlos del probable estado portador inducido por virus de la hepatitis b, cirrosis y carcinoma – hepatocelular. Además de varios grupos de individuos que se listan a continuación, la inmunización de Bevac ® es un requerimiento esencial:

- Cuidado personal
- Pacientes propensos a infección causada por transfusiones de sangre inapropiadas o sin análisis de escaneo viral
- Pacientes hemofílico o con hemodiálisis
- Viajeros a áreas endémicas
- Personas en contacto con parejas sexuales infectadas
- Residentes en áreas endémicas
- Drogadictos

- Personal y residentes de hogares comunitarios y hostales
- Contactos de los hogares de personas con infección aguda o crónica del virus de Hepatitis B
- Infantes nacidos de madres portadoras del virus de hepatitis B
- Receptores de trasplantes de órganos
- Otros: policías, fuerzas armadas, y demás personal reglamentado

Contraindicaciones: Bevac ® generalmente se tolera bien. Sin embargo la vacuna no debe ser administrada o repetida a personas que se sepa son hipersensibles a cualquiera de los componentes de la vacuna. Se debe evitar la inmunización durante enfermedades febriles severas

Precauciones y advertencias: Se sugiere que los médicos se cercioren del estado de hipersensibilidad antes de la inmunización del sujeto. En general, es conocido que los productos biológicos causan reacciones ocasionalmente. Medicamentos simpaticomiméticos como la adrenalina pueden estar fácilmente disponibles en caso de reacciones anafilácticas raras causadas por la vacuna.

Antes de su uso, Bevac ® debe ser bien agitada para obtener una suspensión uniforme. La vacuna se debe inspeccionar visualmente, para detectar la presencia de cualquier material extraño o de otra coloración, antes de su administración. Si existe alguna duda, no se debe usar el contenido del vial.

NOTA: debido al largo periodo de incubación para que se manifiesten los síntomas del virus de la Hepatitis B, algunos sujetos pueden recibir la vacuna, mientras que la infección permanece sin síntomas. En tales casos, la vacuna puede no prevenir el inicio de la hepatitis causado por el virus de Hepatitis B. BEVAC ® no prevendrá la hepatitis causada por otros virus tales como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis D y otros agentes que se conocen que infectan el hígado.

Embarazo y lactancia: la vacunación de rutina de las mujeres embarazadas con la vacuna recombinante de Hepatitis B no se recomienda, debido a los datos inadecuados relacionados con su efecto en el feto. No se ha registrado contraindicación para el uso de la vacuna en madres lactantes. Sin embargo, la decisión de inmunizar mujeres embarazadas y lactantes, se puede tener en cuenta por el médico en el contexto de la evaluación del caso específico y los factores de alto riesgo

Reacciones adversas: Bevac[®] se ha probado para baja reactogenicidad y es bien tolerado. Ensayos abiertos y comparativos no mostraron reacciones adversas de estas vacunas. Se puede observar inflamación en el sitio de la inyección o una reacción febril en algunos sujetos. En casos raros de hipersensibilidad post vacuna, los síntomas comunes que se reconocen rápidamente por el médico son: mareo, dolor de cabeza, náusea, dolor abdominal, salpullido, pruritos, urticaria, artralgia, mialgias, y síntomas asociados y efectos secundarios similares.

Interacciones: Ninguna conocida

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario: Como se indica en la composición, la dosis de adultos se formula para adultos y niños por encima de los 10 años de edad. La dosis pediátrica se recomienda para neonatos, infantes y niños de hasta 10 años de edad.

Programa de Inmunización:

A. Programa de Inmunización Primaria:

Las siguientes son recomendadas como Programa Primario (Guías IAP) para una inmunización de rutina

EDAD	Programa – 1 (IAP & OMS)	Programa – 2 (IAP & OMS)	Programa – 3 (IAP)
Nacimiento	NA*	1 ^{ra} dosis **	Al nacimiento - 1 ^{ra} dosis **
6 semanas	1 ^{ra} dosis	2 ^{da} dosis	2 ^{da} dosis
10 semanas	2 ^{da} dosis	NA*	3 ^{er} dosis
14 semanas	3 ^{er} dosis	3 ^{er} dosis	-----
Refuerzo	No son recomendadas dosis de refuerzo		

* No aplica; ** SE DEBE USAR vacuna monovalente de hepatitis B para la dosis de nacimiento

Para prevenir la transmisión de HBV de madre a hijo, la primera dosis de la vacuna de Hepatitis B, necesita ser suministrada lo antes posible después del nacimiento (Preferiblemente dentro de 24 horas). Esta debe ser seguida por una segunda y tercer dosis en el momento de la primera y tercera vacunación de difteria – tétano – pertussis (DPT).

Se puede obtener una inmunidad temporal usando inmuno globulina de hepatitis B (HBIG) para la post – exposición profiláctica. Como una regla, el HBIG se debe utilizar como un adjunto a la vacuna de la hepatitis B cuando se suministra en el nacimiento, pero usando un sitio diferente de inyección. Sin embargo, el recién nacido a término, la protección en contra de la infección adquirida prenatalmente lograda por medio de la vacunación inmediata (<24 horas) de hepatitis B no se mejora significativamente por medio de la adición de HBIG.

B. programa para Infantes Pre término

EDAD	Programa – 1 (IAP & OMS)
Nacimiento	1 ^{ra} dosis**
6 semanas	2 ^{da} dosis
10 semanas	3 ^{er} dosis
14 semanas	4 ^{ta} dosis

****SE DEBE USAR** la Vacuna monovalente de Hepatitis B para la dosis de nacimiento

Alternativamente, para los infantes pre término, para prevenir la transmisión perinatal, se debe usar un programa con cuatro dosis; si el peso al nacer es < 2000 gramos, la dosis de la vacuna al nacimiento no debe ser contada como primera dosis, y se deben suministrar tres dosis adicionales. Estas dosis se pueden suministrar como vacuna monovalente o como una combinación (por ejemplo, con DPT y/o Hib) después de los programas comúnmente usados para las vacunas DPT. Estos programas prevendrán la mayoría de las infecciones adquiridas perinatalmente.

Dosis de refuerzo:

En individuos inmuno competentes la vacuna de Hepatitis B induce una memoria inmunológica efectiva que dura toda la vida y protege en contra de enfermedades agudas sintomáticas y el desarrollo de infecciones crónicas en la exposición al virus. Los refuerzos de la vacuna de hepatitis B son, por lo tanto, no necesarias bajo las circunstancias actuales.

Vacunación de recuperación:

La vacunación de recuperación con la vacuna Hepatitis B de grupos de mayor edad, incluyendo adolescentes y adultos, se debe considerar solamente si se

puede asegurar la continuidad del programa de vacunación del infante. Si una proporción mayor de infecciones crónicas se puede adquirir entre los niños mayores, adolescentes y adultos; se puede considerar la inmunización de recuperación para estos grupos.

C. Programa para Niños Mayores y Adultos:

Para niños mayores y adultos, el programa preferido es 0, 1, y 6 meses, siendo 0 la fecha elegida para la primera dosis.

D. Inmunización en Situaciones especiales:

1) Individuos Inmuno comprometidos

Se recomienda (por el Comité de Prevención de Practicas de Inmunización – ACIP) que los adultos infectados con VIH reciban la vacuna de la Hepatitis B (3 dosis). Las enfermedades inmuno supresoras tales como la infección avanzada de VIH, enfermedad de hígado crónica, falla renal crónica y diabetes, están asociadas con una inmunogenicidad reducida de la vacuna.

2) Individuos sin respuesta

Las personas sin respuesta a la primera serie de hepatitis B (concentración de suero anti – HBsAg menor de 10ml U/L), pueden requerir una re vacunación de una cuarta o quinta dosis o una nueva inmunización completa a discreción del médico.

3) Interacciones con otras vacunas y otras formas de interacciones

La vacuna de Hepatitis B se puede administrar de una manera segura y eficaz al mismo tiempo con vacunas de BCG, DPT, sarampión, polio (OPV o IPV), Haemophilus influenzae tipo b, o fiebre amarilla, que son extensivamente usadas en el Programa Expandido de Inmunización (EPI), a nivel mundial o con el suplemento de vitamina A. si la vacuna de Hepatitis B es administrada al mismo tiempo con las otras vacunas, se debe administrar en un sitio diferente. No se deben mezclar en el vial o jeringa con ninguna otra vacuna a menos que esté autorizado para uso como un producto combinado (por ejemplo, DPT Hep B/ DPT Hep B – Hib)

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos:

- Inserto allegado mediante radicado No. 2017098748

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe justificar la seguridad de la vacuna en poblaciones menores de 5 años, dada la presencia de timerosal en el producto de la referencia. Se requiere revisar el nombre del producto frente al riesgo de comportarse como un medicamento LASA (“Look-Alike, Sound-Alike”)

3.2.2.6. ACELLBIA®

Expediente : 20111101
Radicado : 2016082412 / 2016189102 / 2017006455
Fecha : 20/01/2017
Interesado : Biotoscana Farma S.A.
Fabricante : CJSC Biocad

Composición: Rituximab 10mg

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin

- Células B Recurrentes o quimio resistentes, CD-20 positivas de bajo grado o linfoma folicular No Hodgkin.
- Linfoma folicular de estados III-IV en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente.
- Como terapia de mantenimiento para linfoma folicular en pacientes que responden a la inducción de la terapia.
- Linfoma no Hodgkin con células B grandes CD 20-positivas en combinación con quimioterapia CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

- Leucemia linfocítica crónica en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente con terapia estándar.
- Leucemia linfocítica crónica recurrente o quimioresistente en combinación con quimioterapia.

Artritis Reumatoide

- Acellbia en combinación con Metotrexato es indicada para el tratamiento de pacientes adultos con Artritis reumatoide active critica quienes han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros medicamentos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD) incluyendo una o más terapias para la inhibición del factor de necrosis tumoral (TNF).

Granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica

- Acellbia, en combinación con glucocorticoides, está indicado en pacientes adultos con granulomatosis active severa con poliangitis (de Wegener) (GPA) y Poliangitis microscopica (MPA).

Contraindicaciones:

Contraindicaciones para utilización en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Precauciones y advertencias:

Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Todos los pacientes tratados con Acellbia para artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica deben recibir la tarjeta de alerta del paciente con cada infusión. La tarjeta de alerta contiene información de seguridad importante para los pacientes sobre el posible aumento del riesgo de infecciones, incluida Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Se han reportado casos muy raros de LMP después de la utilización de Rituximab. Deberán controlarse los pacientes a intervalos regulares para determinar la presencia de síntomas o signos nuevos neurológicos o su empeoramiento que puedan sugerir la aparición de LMP. Si se sospecha LMP, deberán suspenderse las dosis adicionales hasta que la LMP se haya descartado. El médico debe evaluar al paciente para determinar si los síntomas indican disfunción neurológica, y si es así, si estos síntomas posiblemente sugieren LMP. Deberá considerarse clínicamente apropiado la consulta por neurología.

Si existen dudas, deberán considerarse evaluaciones adicionales, incluidas IRM preferiblemente con contraste, pruebas de líquidos cefalorraquídeo (LC) para ADN Viral de JC y repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe alertar especialmente sobre los síntomas que sugieran LMP que puedan ser notados por el paciente (por ejemplo, síntomas cognitivos).

neurológicos o psiquiátricos). Deberá también recomendarse a los pacientes informar a su cónyuge o cuidadores sobre su tratamiento, ya que ellos podrían observar síntomas que los pacientes no.

Si un paciente desarrolla LMP, la administración de Acellbia deberá interrumpirse de forma permanente. Después de la reconstitución del sistema inmune en los pacientes inmunocomprometidos con LMP, se ha observado estabilización o mejora del desenlace. Se desconoce si la detección temprana de LMP y la suspensión de la terapia con Acellbia pueden conllevar a estabilización similar o mejora del desenlace.

Linfoma No Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

Reacciones relacionadas con la Infusión:

Acellbia se asoció con reacciones relacionadas con infusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas podría ser clínicamente indistinguible a partir de las reacciones de hipersensibilidad aguda.

Este conjunto de reacciones que incluyen el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibilidad se describen a continuación. No están específicamente relacionadas con la vía de administración de Acellbia y pueden observarse con ambas formulaciones.

Las reacciones relacionadas con la infusión severa con desenlace fatal se han reportado durante la utilización poscomercialización de la formulación intravenosa de Rituximab, con aparición entre los 30 minutos y las 2 horas después de iniciar la primera infusión IV de Rituximab. Se caracterizaron por eventos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características de síndrome de lisis tumoral además de fiebre, resfriados, temblores, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas.

El síndrome de liberación de citoquinas severo se caracteriza por disneas severa, a menudo acompañada de broncoespasmos e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, temblores, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características de síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hipercalemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, lactato de hidrogenasa (LDH) elevado y puede estar asociada con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de eventos tales como infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles en la radiografía de tórax. El síndrome frecuentemente se manifiesta dentro de la una o dos horas de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar pueden estar en mayor riesgo de mal desenlace y deben tratarse con

mayor precaución. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquinas severo deben interrumpir inmediatamente la infusión y deben recibir tratamiento sintomático agresivo. Debido a que después de la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede presentarse deterioro, estos pacientes deben controlarse estrictamente hasta que el síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o descartado.

El tratamiento adicional de pacientes después de resolución completa de los signos y síntomas raramente conlleva a síndrome de liberación de citoquinas severo repetido.

Los pacientes con alta carga tumoral o con un número alto ($\geq 25 \times 10^9/L$) de células malignas circulantes como los pacientes con LLC, que pueden estar en mayor riesgo de síndrome de liberación de citoquinas severo especialmente, deben tratarse únicamente con extrema precaución. Estos pacientes deben controlarse muy estrictamente durante la primera infusión. Deberá considerarse la utilización de una velocidad de infusión menor durante la primera infusión en estos pacientes o una división de la administración durante 2 días para el primer ciclo y los ciclos posteriores si el recuento de linfocitos aún continúa siendo $>25 \times 10^9/L$.

Reacciones adversas relacionadas con la infusión de todo tipo se han observado en 77% de los pacientes tratados con Rituximab (incluido el síndrome de liberación de citoquinas acompañado por hipotensión y broncoespasmos en 10% de los pacientes). Estos síntomas son usualmente reversibles con interrupción de la infusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente, oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y glucocorticoides si se requiere. Ver síndrome de liberación de citoquinas para reacciones severas.

Se ha reportado reacciones anafilácticas y otras de hipersensibilidad después de la administración intravenosa de proteínas a los pacientes. En contraste con el síndrome de liberación de citoquinas, se presentan reacciones de hipersensibilidad reales típicamente dentro de algunos minutos después de iniciada la infusión. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, deben estar disponible para la utilización inmediata en caso de reacción alérgica durante la administración de Acellbia. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecer similares a manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquinas (descrito anteriormente). Reacciones atribuidas a hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia que las atribuidas a liberación de citoquinas.

Reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron infarto al miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Como puede presentarse hipotensión durante la administración de Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia.

Trastornos cardíacos:

Se han presentado angina de pecho, arritmia cardíaca como por ejemplo aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o quimioterapia cardiotoxica deben controlarse estrictamente.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Acellbia no es mielosupresor como monoterapia, deberá tenerse precaución cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos de plaquetas $< 75 \times 10^9/L$ ya que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en 21 pacientes que fueron sometidos a trasplante de medula ósea autólogo y otros grupos de riesgos con función de la médula ósea presumiblemente reducida sin inducir mielotoxicidad.

Durante la terapia con Acellbia deberán realizarse exámenes de hemograma regulares, que incluyan el recuento de neutrófilos y plaquetas.

Infecciones:

Pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes, durante la terapia con Acellbia.

Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa (por ejemplo tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que puedan a demás predisponer los pacientes a infección seria.

Se han reportado casos de reactivación de la Hepatitis B en pacientes que reciben Rituximab incluida hepatitis fulminante con desenlace fatal. La mayoría de estos pacientes se expusieron también a quimioterapias citotóxicas. Información limitada de un estudio en pacientes con LLC en recaída es la refractaria sugiere que el tratamiento con Rituximab puede también empeorar el desenlace de las infecciones de Hepatitis B primarias. Deberá realizarse exámenes de detección del virus de la Hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, debe incluir el estado para HbsAg y el estado para

HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. El paciente con Hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para Hepatitis B (ya sea para HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y controlarse y manejarse de acuerdo con los estándares médicos locales para evitar la reactivación de la hepatitis B. Sean reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante la utilización poscomercialización de Rituximab en LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyético.

Inmunizaciones:

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas, después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado para pacientes con LNH y LLC y no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, puede reducirse las tasas de respuestas a las vacunas no vivas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado en recaída que recibieron monoterapia con Rituximab cuando se comparaban con los controles sanos no tratados presentaron una tasa de respuesta menor a la vacunación con el antígeno de memoria del tétano (16% vs. 81%) y el neoantígeno de la Hemocianina de Lapa de California (HLC) (4% vs. 76% cuando se evaluó para aumento >2 veces en la titulación de anticuerpos). Para pacientes con LLC, se asumen resultados similares considerando las similitudes entre ambas enfermedades, pero esto no se ha investigado en ensayos clínicos.

Las titulaciones medias de anticuerpos preterapéuticos con respecto a un panel de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, influenza A, paperas, rubiola, varicela) se mantuvieron durante al menos 6 meses después del tratamiento con Rituximab.

Reacciones cutáneas:

Sean reportado para Rituximab reacciones cutáneas severas tales como Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunas con desenlace fatal. En caso de que se presente este evento, con sospecha de relación con Acellbia, el tratamiento deberá interrumpirse de forma permanente.

Artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica:

Población no tratada previamente con Metotrexato (MTX) con artritis reumatoide

La utilización de Rituximab no se recomienda en pacientes no tratados previamente con MTX ya que no se ha establecido una relación riesgo-beneficio favorable.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acellbia se asocia con reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden deberse a la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe siempre administrarse antes de cada infusión de Acellbia. En la premedicación para artritis reumatoide, debe también administrarse premedicación con glucocorticoides antes de cada infusión de Acellbia con el fin de reducir la frecuencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en pacientes con artritis reumatoide en el entorno poscomercialización. En artritis reumatoide la mayoría de los eventos reportados relacionados con la infusión en los ensayos clínicos fueron de severidad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron reacciones alérgicas como cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, erupción urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentaron alguna reacción de infusión fue mayor después de la primera infusión que de la segunda infusión de algún ciclo de tratamiento. La incidencia de las RRI disminuyó con los ciclos posteriores. Las reacciones reportadas fueron usualmente reversibles con una reducción de la velocidad, o interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y, en ocasiones, oxígeno, suero fisiológico, intravenoso o broncodilatadores y glucocorticoides, si se requería. Deberá controlarse estrictamente los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y los que experimentaron reacciones adversas cardiopulmonares previas. Dependiendo de la severidad de las RRI y las intervenciones requeridas, deberá interrumpirse de forma temporal o permanente Rituximab. En la mayoría de los casos, la infusión puede reiniciarse a una velocidad reducida en un 50% (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se hayan resuelto completamente.

Deben estar disponibles para utilización inmediata medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, por ejemplo, epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides, en caso de presentarse una reacción alérgica durante la administración de Acellbia.

No existen datos disponibles sobre la seguridad de Rituximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (Clase III de NYHA) o enfermedad cardiovascular severa no controlada. En los pacientes tratados con Rituximab, la ocurrencia de condiciones cardíacas isquémicas preexistentes que se vuelven sintomáticas

como por ejemplo Angina de pecho, se ha observado, así como fibrilación y aleteo auricular. Por tanto, en pacientes con antecedentes cardíacos conocidos, y que hayan experimentado reacciones adversas cardiopulmonares previas, el riesgo de complicación cardiovasculares debido a las reacciones de infusión deberá considerarse antes del tratamiento con Acellbia y los pacientes deberán monitorearse estrictamente durante la administración. Como puede presentarse hipotensión durante la infusión con Acellbia, deberá considerarse la suspensión de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes de la infusión de Acellbia. Las RRI en pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica fueron similares a las observadas en los pacientes con artritis reumatoide en los ensayos clínicos.

Trastornos cardíacos:

Se ha presentado Angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por tanto, los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca deben controlarse estrictamente.

Infecciones:

Con base en el mecanismo de acción de Acellbia y el conocimiento de que los linfocitos B desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la respuesta inmune normal, los pacientes tienen mayor riesgo de infección después de la terapia con Acellbia. Durante el tratamiento con Rituximab pueden presentarse infecciones serias, incluidas muertes. Acellbia no debe administrarse a pacientes con infección activa severa o pacientes severamente inmunocomprometidos (por ejemplo, cuando los niveles de CD4 o CD8 son muy bajos). Los médicos deben tener precaución cuando consideren la utilización de Acellbia en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o crónicas o con condiciones subyacentes, que pueden además predisponer a los pacientes a infección seria, por ejemplo, hipogammaglobulinemia. Se recomienda determinar los niveles de inmunoglobulina antes de iniciar el tratamiento con Acellbia.

Los pacientes que reporten signos y síntomas de infección después del tratamiento con Acellbia deben evaluarse inmediatamente y tratarse de manera apropiada. Antes de administrar el ciclo siguiente del tratamiento con Acellbia, deberán reevaluarse los pacientes con relación al posible riesgo de infecciones.

Se han reportado casos muy raros de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) después de la utilización de Rituximab para el tratamiento de la artritis reumatoide incluidos Lupus Sistémico Eritematoso (LSE) y vasculitis.

Infecciones de Hepatitis B:

Se han reportado casos de reactivación de la hepatitis B incluidos casos de desenlace fatal en pacientes con artritis reumatoide, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que estaban recibiendo Rituximab.

Deberá realizarse la detección del virus de la hepatitis B (VHB) en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Acellbia. Como mínimo, deberá incluirse el estado HBsAg y el estado HBcAb. Estos pueden complementarse con otros marcadores apropiados según las directrices locales. Los pacientes con hepatitis B activa no deben tratarse con Acellbia. Los pacientes con serología positiva para hepatitis B (ya sea HBsAg o HBcAb) deben consultar expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento y deberán monitorearse y manejarse de acuerdo con las normas médicas locales para evitar la reactivación de la hepatitis B.

Neutropenia tardía:

Antes de cada ciclo de Acellbia deberá medirse los neutrófilos sanguíneos y de forma regular hasta los 6 meses después de la interrupción del tratamiento, y una vez se observen signos o síntomas de infección

Reacciones cutáneas:

Se han reportado reacciones cutáneas severas como por ejemplo Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome Stevens-Johnson, algunos con desenlaces fatales durante el tratamiento con Rituximab. En caso de presentarse este evento con sospecha de relación con Acellbia, deberá interrumpirse el tratamiento de forma permanente.

Inmunización:

Los médicos deben revisar el estado de vacunación del paciente y seguir las directrices de inmunización actuales antes de la terapia con Acellbia. La vacunación debe realizarse al menos 4 semanas antes de la primera administración de Acellbia.

La seguridad de la inmunización con vacunas virales vivas después de la terapia con Acellbia no se ha estudiado. Por tanto, la vacunación con vacunas de virus vivos no se recomienda mientras se está bajo tratamiento con Acellbia o mientras los linfocitos B periféricos se encuentran disminuidos.

Los pacientes tratados con Acellbia pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, pueden reducirse las tasas de respuesta a las vacunas no vivas. En un ensayo aleatorizado, los pacientes con artritis reumatoide tratados con Rituximab y

metotrexato presentaron tasas de respuesta comparables para el antígeno de memoria del tétano (39% vs. 42%), reducción de las tasas para la vacuna polisacárida neumocócica (43% vs. 82% para al menos 2 serotipos de anticuerpos neumocócicos) y para el neoantígeno KLH (47% vs. 93%), cuando se administró 6 meses después de Rituximab en comparación con pacientes que únicamente recibieron metotrexato. Si son necesarias vacunas no vivas mientras está recibiendo la terapia de Acellbia, estas deberán administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar el siguiente ciclo Acellbia.

En la experiencia general de tratamiento repetido de Rituximab durante un año para la artritis reumatoide, la proporción de pacientes con titulaciones de anticuerpos positivas contra *S. pneumoniae*, influenza, paperas, rubeola, varicela y toxoide del tétano generalmente fueron similares a la proporción en la línea base.

Utilización concomitante/secuencial de otros ARME en la artritis reumatoide:

El uso concomitante de Acellbia y terapias antirreumáticas diferentes a las establecidas bajo indicación y posología para artritis reumatoide no se recomienda.

Existen datos limitados de los ensayos clínicos para evaluar completamente la seguridad de la utilización secuencial de otros ARME (incluido los inhibidores del FNT y otros biológicos) después de la administración de Rituximab. Los datos disponibles indican que la tasa de infección clínicamente relevante no cambia cuando dichas terapias se utilizan en pacientes tratados previamente con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben observarse estrictamente con relación a signos de infección si se utilizan biológicos y/o ARME después de la terapia con Acellbia.

Cáncer:

Los medicamentos inmunológicos pueden aumentar el riesgo de cáncer. Con base en la experiencia limitada con Rituximab en paciente con artritis reumatoide los datos presentes no parecen sugerir aumento del riesgo de cáncer. Sin embargo, en este momento el posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos no puede descartarse.

Reacciones adversas:

Experiencia con linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica.

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad global de Rituximab en linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización. Estos pacientes fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción, o tratamiento de mantenimiento después del tratamiento de inducción) o en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas frecuentemente en pacientes que estaban recibiendo Rituximab fueron RRI, que ocurrió en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuye sustancialmente con las infusiones posteriores y es menor del 1% después de 8 dosis de Rituximab.

Eventos infecciosos (predominantemente bacterianos y virales) se presentaron en aproximadamente 30-55% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH y en 30-50% de los pacientes durante los ensayos clínicos en pacientes con LLC.

Las reacciones adversas serias más frecuentemente reportadas u observadas fueron:

- RRI (incluido el síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.

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

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las frecuencias de las RA reportadas con Rituximab solo o en combinación con la quimioterapia se resumen en la Tabla 1. Dentro de cada grupo de frecuencia los efectos indeseables se presentan en orden decreciente de seriedad. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y desconocidas (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles).

Las RAM identificadas únicamente durante la vigilancia pos comercialización y para las cuales una frecuencia no puede estimarse, se listan bajo “desconocidas”.

Tabla 1 RAM reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización en pacientes, con LNH y LLC tratados con monoterapia/terapia de mantenimiento con Rituximab o en combinación con quimioterapia.

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones virales, +bronquitis	Sepsis, +neumonía, +infección febril, +herpes zoster, +infecciones de las vías respiratorias, infecciones fúngicas, infecciones de etiología desconocida, +bronquitis aguda, +sinusitis, hepatitis B		Infecciones virales serias infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	LMP	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	Neutropenia, leucopenia, +neutropenia febril, +trombocitopenia	Anemia, +pancitopenia, +granulocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía		Aumento transitorio en los niveles IgM séricos ³	Neutropenia tardía ³
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión, angioedema	Hipersensibilidad		Anafilaxis	Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas ⁴ , enfermedad del suero	Trombocitopenia reversible aguda relacionada con la infusión ⁴
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hiperglicemia, disminución del peso, edema periférico, edema, facial, aumento de LDH, hipocalcemia				

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso		Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareo, ansiedad	Disgeusia		Neuropatía periférica, parálisis del nervio facial ⁵	Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos ⁵
Trastornos oculares		Trastornos de lacrimación, conjuntivitis			Perdida severa de la visión ⁵	
Trastornos del oído y el laberinto		Acúfenos, dolor de oído				Perdida del oído ⁵
Trastornos cardíacos		+Infarto de miocardio, arritmia, +fibrilación auricular, taquicardia, +trastornos cardíacos	+Insuficiencia ventricular izquierda, +taquicardia supraventricular, +taquicardia ventricular, +angina, +isquemia miocárdica, bradicardia	Trastornos cardíacos severos	Insuficiencia cardíaca	
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión			Vasculitis (predominante mente cutánea), vasculitis leucocitoclástica	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor de pecho, disnea, aumento de la tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno del pulmón, hipoxia	Enfermedad pulmonar intersticial	Insuficiencia respiratoria	Infiltración pulmonar

Clase de órgano	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de la garganta	Agrandamiento del abdomen		Perforación gastrointestinal	
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Prurito, sarpullido, +alopecia	Urticaria, sudoración, sudoración nocturna, +trastornos cutáneos			Reacciones cutáneas ampollosas severas, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos		Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor				
Trastornos renales y urinarios					Insuficiencia renal	
Trastornos generales, condiciones en el sitio de administración	fiebre, resfriado, enastenia, decefalea	Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome de frío, +fatiga, +temblores, +falla multiorgánica	Dolor en el área de infusión			
Investigaciones	Disminución de los niveles IgG					

Los siguientes términos se han reportado como eventos adversos durante los ensayos clínicos, sin embargo, fueron reportados con una incidencia similar o menor en los grupos de Rituximab en comparación con los grupos de control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección de las vías urinarias, alteración sensorial, pirexia.

Se reportaron signos y síntomas que sugieran reacción relacionada con infusión en más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos, y fueron observados principalmente durante la primera infusión, usualmente durante la primera o dos horas. Estos síntomas principalmente incluyeron fiebre, resfriado y escalofríos. Otros síntomas incluyeron rubefacción, angioedema, broncoespasmos, vomito, náuseas, urticaria/erupción, fatiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características de síndrome de lisis tumoral. Se presentaron varias reacciones relacionadas con la infusión (como por ejemplo broncoespasmo, hipotensión) hasta en el 12% de los casos. En algunos casos se reportaron reacciones adicionales como infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda.

Se reportaron exacerbaciones de condiciones cardíacas preexistentes tales como anginas de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o trastornos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, falla multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria a frecuencias menores o desconocidas. La incidencia de los síntomas relacionados con infusión disminuyó sustancialmente con las infusiones posteriores y es <1% de los pacientes en el ciclo octavo del tratamiento (que contiene) Rituximab.

Experiencia en artritis reumatoide:

Resumen del perfil de seguridad:

El perfil de seguridad de Rituximab en la artritis reumatoide se basa en datos de pacientes de ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización.

El perfil de seguridad de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide (AR) moderada a severa se resume en las siguientes secciones. Los ensayos clínicos de más de 3100 pacientes recibieron al menos un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que variaron entre 6 meses y más de 5 años; aproximadamente más de 2400 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento con más de 1000 que habían recibido 5 o más ciclos. La información de seguridad recolectada durante la experiencia poscomercialización refleja el perfil de reacciones adversas observado en los ensayos clínicos de Rituximab

Los pacientes recibieron 2 x 1000 mg de Rituximab con un intervalo de separación de dos semanas además de metotrexato (10-25 mg/semanas). Las infusiones de Rituximab fueron administradas después de infusión intravenosa de 100 mg de

metilprednisolona; los pacientes también recibieron tratamiento con prednisona oral durante 15 días.

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas se listan en la Tabla 2. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y muy raras ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se presentan, en orden decreciente de seriedad.

Las reacciones adversas más frecuentes consideradas como consecuencia de la administración de Rituximab fueron las RRI. La incidencia global de las RRI en los ensayos clínicos fue 23% con la primera infusión y disminuyó con las infusiones posteriores. Las RRI serias fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y fueron observadas predominantemente durante el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de AR para Rituximab, se ha reportado Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y se ha reportado reacción similar a la enfermedad del suero durante la experiencia pos comercialización.

Tabla 2 Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportadas en los ensayos clínicos o durante la vigilancia pos comercialización que ocurrieron en pacientes con artritis reumatoide que estaban recibiendo Rituximab.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores, infecciones de las vías urinarias	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta			LMP, reactivación de la hepatitis B
Trastornos de la sangre y sistema linfático		Neutropenia		Neutropenia tardía	Reacción similar a la enfermedad del suero
Trastornos cardiacos				Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio	Aleteo auricular
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas con la infusión		Reacciones relacionadas con la infusión		

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos generales y condiciones en el área de administración	(Hipertensión, náusea, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de la garganta, sofocos, hipotensión, rinitis, escalofríos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema)		(Edema generalizado, broncoespasmos, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoides)		
Trastornos metabólicos y nutricionales		Hipercolesterolemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	parestesia, migraña, mareo, ciática			
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo		Alopecia			Necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), síndrome de Stevens-Johnson ⁵
Trastorno psiquiátrico		Depresión, ansiedad			
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración en la boca, dolor abdominal superior.			
Trastornos musculoesqueléticos		Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis			
Investigaciones	Disminución de los niveles de IgM	Disminución de los niveles de IgM			

Múltiples ciclos:

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Bogotá
 Principal: Cra 10 N° 64 - 28
 Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
 (1) 2948700
www.invima.gov.co



Múltiples ciclos de tratamientos se han asociado con perfiles de RAM similares observado después de la primera exposición. La frecuencia de todas las RAM después de la primera exposición a Rituximab fue la más alta durante los primeros 6 meses y disminuyó de ahí en adelante. Estas estuvieron representadas principalmente por las RRI (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento), la exacerbación de la AR y las infecciones, todas ellas fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las RAM más frecuentes después de recibir Rituximab en los estudios clínicos fueron las RRI. Entre los 3189 pacientes tratados con Rituximab, 1135 (36%) experimentaron al menos una RRI, 733/3189 (23%) de ellos experimentaron una RRI después de la primera infusión de la primera exposición a Rituximab. La incidencia de las RRI disminuyó en las infusiones posteriores. En los ensayos clínicos, menos del 1% (17/3189) de los pacientes experimentaron RRI seria. No existieron RRI Grado 4 CTC y ninguna muerte debida a las RRI en los ensayos clínicos. La proporción de eventos Grado 3 CTC y de RRI que conllevaron a el retiro disminuyeron por ciclo y fueron raras desde el ciclo 3 en adelante. La premedicación con glucocorticoides intravenosos redujo significativamente la incidencia y severidad de las RRI.

Las RRI severas con desenlace fatal se han reportado en el entorno poscomercialización.

En un ensayo diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab más rápida en pacientes con artritis reumatoide, los pacientes con AR activa moderada a severa que no experimentaron una RRI seria durante o dentro de las 24 horas de su primera infusión estudiada se les permitió recibir infusión intravenosa de 2 horas de Rituximab. Los pacientes con antecedentes de reacción seria a la infusión a una terapia biológica para AR se excluyeron del ingreso al estudio. La incidencia, los tipos y la severidad de las RRI fueron consistentes con las observadas históricamente. Ninguna RRI seria fue observada.

Interacciones:

Existen datos limitados sobre interacciones medicamentosas con Rituximab. Actualmente, existen datos limitados sobre posibles interacciones medicamentosas con Acellbia.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab no parece tener efecto sobre la farmacocinética de fludarabina o ciclofosfamida. Además, no existe efecto aparente de fludarabina y ciclofosfamida sobre la farmacocinética de Rituximab.

La coadministración con metotrexato no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Rituximab en pacientes con artritis reumatoide.

Los pacientes con titulaciones de anticuerpos humanos anti-ratón o anticuerpos humanos anti-químicos (HAMA/HACA) pueden presentar reacciones alérgicas o de hipersensibilidad cuando se tratan con otros anticuerpos monoclonales diagnóstico o terapéuticos.

De los pacientes con artritis reumatoide, 283 pacientes recibieron terapia posterior con un ARME biológico después de Rituximab. En estos pacientes la tasa de infección clínicamente relevante mientras se encontraba en tratamiento con Rituximab fue 6,01 por 100 pacientes-año en comparación con 4,97 por 100 pacientes-año después del tratamiento con el ARME biológico.

Dosificación y Grupo Etario:

Es importante comprobar las etiquetas de los productos medicinales para asegurar que la formulación adecuada se le está dando al paciente, según lo prescrito.

Linfoma no-Hodgkin (linfoma folicular no Hodgkin):

Terapia combinada

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con la quimioterapia para el tratamiento de inducción de pacientes no tratados previamente o en recaída / refractaria con linfoma folicular es de 375 mg / m² de superficie corporal por ciclo, para un máximo de 8 ciclos.

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

Terapia de mantenimiento

- Linfoma folicular no tratado previamente

La dosis de Acellbia recomendada para ser usada como tratamiento de mantenimiento para pacientes con linfoma folicular no tratado previamente quienes han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg/m² por superficie de área una vez cada 2 meses (iniciando 2 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta la progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia utiliza como tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular reincidente / refractario que han respondido al tratamiento de inducción es: 375 mg / m² de superficie corporal una vez cada 3 meses (a partir de 3 meses después de la última dosis de la terapia de inducción) hasta que progresión de la enfermedad o por un período máximo de dos años.

Monoterapia

- Linfoma folicular reincidente/refractario

La dosis recomendada de Acellbia usado como tratamiento de inducción en monoterapia para pacientes adultos con estadio III-IV linfoma folicular que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguiente recaída después de la quimioterapia es: 375 mg / m² de superficie corporal, administrada en forma de infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas. Para retratamiento con Acellbia monoterapia para pacientes que han respondido al tratamiento previo con la monoterapia de Rituximab para linfoma folicular reincidente / refractario, la dosis recomendada es: área de superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma no Hodgking difuso de células B grandes:

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

Ajustes de dosis durante el tratamiento:

No se recomienda la reducción de dosis de Acellbia. Cuando Acellbia es administrado en combinación con quimioterapia, las reducciones de dosis estándar para medicamentos quimioterapéuticos deben ser aplicadas.

Leucemia linfocítica Crónica:

Se recomienda profilaxis con hidratación y administración de uricostáticos a partir de 48 horas antes de comenzar el tratamiento adecuado para los pacientes con LLC para reducir el riesgo del síndrome de lisis tumoral. Para los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos son > 25 x 10⁹ / L se recomienda administrar prednisona / prednisolona 100 mg por vía intravenosa poco antes de la infusión con Acellbia para disminuir la velocidad y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y / o síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Acellbia en combinación con quimioterapia en pacientes no tratados previamente y en recaída / refractaria es 375 mg / m² de superficie

corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg / m² de superficie corporal administrada el día 1 de cada subsecuente ciclo de 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión Acellbia.

Artritis Reumatoide:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

Un curso de Acellbia consta de dos infusiones intravenosas 1.000 mg. La dosis recomendada de Acellbia es 1.000 mg por infusión intravenosa seguida de una segunda infusión intravenosa 1,000 mg dos semanas más tarde.

La necesidad de nuevos cursos deben ser evaluados 24 semanas siguiendo el curso anterior. El retratamiento se debe dar en ese momento si la actividad de la enfermedad residual permanece, de lo contrario el retratamiento debe retrasarse hasta que vuelva actividad de la enfermedad.

Los datos disponibles sobre la eficacia de Rituximab sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de 16 - 24 semanas de un curso de tratamiento inicial. La continuación del tratamiento debe ser considerado cuidadosamente en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica:

Los pacientes tratados con Acellbia deben tener la tarjeta de alerta por cada paciente con cada infusión.

La dosis recomendada de Acellbia para la inducción de la terapia de remisión de Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica es la superficie corporal de 375 mg / m², administrada como una infusión intravenosa una vez por semana durante 4 semanas (cuatro infusiones en total).

Se recomienda anafilaxis para neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) para pacientes con Granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica durante y seguido al tratamiento con Acellbia, como sea apropiado.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Rituximab en niños menores a 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles.

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ancianos mayores a 65 años).

Vía de administración: Intravenosa IV

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión alcance a la respuesta de Auto No. 2016014145 con el fin allegar respuesta completa al listado de requerimientos emitidos, para complementar la información farmacológica del producto de la referencia, dentro de la solicitud de Evaluación farmacológica para medicamento nuevo con fines de Registro Sanitario.

Por lo anterior solicita la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación Farmacológica
- Inserto versión 1 COL Junio 2-2015
- Información para prescribir versión 1 COL Junio 29 -2015.

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.

3.2.2.7. RITUXIMAB 100mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN RITUXIMAB 500mg SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20103488
Radicado : 2015167018/2016124869/2017029063/17105400
Fecha : 07/09/2016
Interesado : Tecnoquímicas S.A.
Fabricante : Naprod Life Science PVT LTD.

Composición:

- Cada vial de 100 mg de Rituximab contiene: Rituximab 100 mg (10mg/ml).

- Cada vial de 500 mg de Rituximab contiene: Rituximab 500 mg (10mg/ml)

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia linfática crónica (LLC)

- Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo,
- Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).
- Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

- En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.
- Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica
- Infecciones graves y activas
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas

Precauciones y Advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primera infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angioedema, broncoespasmo, infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte. Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave (Véase Posología y Formas de Administración) se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la

infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan

típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrosis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneas mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada.

Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie

negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti HBc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes

que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a

pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

Inmunizaciones

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

Obstrucción intestinal y perforación

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES)

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab (Véase Interacciones). Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMES después del tratamiento con Rituximab.

La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del

tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, (Véase Reacciones Adversas) los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en

este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab. La duración de las citopenias causadas por Rituximab se pueden extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores (Véase Posología y Formas de Administración)

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 - 50% de los pacientes.

Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).

- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras $\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia.

Frecuentes: Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. Raras: Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, Raras: Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo,

ansiedad,

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.
Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Náuseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:
Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.
Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general,
síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.
Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:
Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas Con La Infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC(Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante

los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Fe. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

Reacciones cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximabquimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

En contraste, tres pacientes (1, 5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte.

En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado 3/4 fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Y muy raras ($\leq 1/10.000$).

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) (véase Precauciones y advertencias) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedís.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oral faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.
Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos
Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones.

Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al

tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B (véase /Linfoma No-Hodgkin).

La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían rituximab.

Cardiovascular

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y

0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM)

En un ensayo clínico llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM)

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos) . No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos.

monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/ año, comparado con 4,97 por cien paciente/ año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Poblaciones Especiales

Fertilidad / Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Vía de Administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular

La dosis sugerida es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: en pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir ($375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de $375\text{mg}/\text{m}^2$ el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP.

No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM)

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4

semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día i.v. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por *Pneumocystis Jiroveci* (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos alcance al radicado bajo número 2015167018 y 2017029063, en donde se complementa lo solicitado mediante Acta No. 10 de 2016 numeral 3.1.3.3., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Julio de 2015
- Información para prescribir versión Julio/2015

Mediante radicado No. 17105400 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. 17 de 2017, numeral 3.1.3.2, con el fin de que sea tenido en cuenta la documentación radiada en la repuesta al Auto y sea aprobada la Evaluación Farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, incluida la documentación anexada por el interesado mediante alcance radicado número 2017029063 y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 10 de 2016, numeral 3.1.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora dado que los estudios clínicos al igual que la caracterización bioquímica y molecular muestran que

el balance riesgo beneficio es favorable recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

- Cada vial de 100 mg de Rituximab contiene: Rituximab 100 mg (10mg/ml).
- Cada vial de 500 mg de Rituximab contiene: Rituximab 500 mg (10mg/ml).

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH):

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia.
- En pacientes con Linfoma Folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción, Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin folicular estadios III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia, Rituximab está indicado como monoterapia.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Difuso de Células B Grandes CD20 positivas, Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisolona).

Leucemia linfática crónica (LLC)

- Pacientes que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o hayan sido refractarios a un tratamiento previo,
- Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia. Es limitada la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con Rituximab en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, Rituximab incluido (ya sea solo o acompañado de quimioterapia).

Artritis reumatoidea (AR)

- En pacientes adultos con Artritis Reumatoidea activa grave que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluyendo

uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT).

- Rituximab en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-X y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con Metotrexato.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

- En pacientes adultos con estas patologías, Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides (PAM).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.
- Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica
- Infecciones graves y activas
- Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.
- Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea.
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas

Precauciones y Advertencias:

- Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP):

Todos los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información para estar alertados sobre el riesgo potencial de infecciones, incluyendo la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, situación que debe considerarse y evaluarse y ante la confirmación se deberá suspender el tratamiento con Rituximab.

El uso de Rituximab puede asociarse con un mayor riesgo de LMP. Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP. Si se sospechase que el paciente sufre LMP, debe suspenderse la administración de Rituximab hasta que se haya descartado dicha posibilidad. El médico debe evaluar a los pacientes para determinar si los síntomas son indicativos de alteración neurológica, y si es así, si estos síntomas son indicativos de LMP, en este caso valorar **interconsulta con neurólogo. Considerar, además de la evaluación, la realización de imagen como**

resonancia magnética preferiblemente con contraste, un análisis del LCR para detectar ADN del virus JCy repetir las evaluaciones neurológicas.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP, que el paciente pueda no advertir (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos). Se le debe aconsejar al paciente que informe a su cuidador, acerca de su tratamiento, ya que ellos pueden detectar síntomas de los cuales el paciente no es consciente. Si el paciente desarrolla LMP, se debe suspender el tratamiento con Rituximab permanentemente y se debe considerar discontinuar o reducir cualquier quimioterapia concurrente o terapia inmunosupresora. Se ha observado estabilización o mejora del desenlace clínico, en pacientes inmunocomprometidos con LMP, tras la reconstitución del sistema inmune. Se desconoce si la detección precoz de LMP y la cesación del tratamiento con Rituximab pueden llevar a una estabilización similar o a una mejoría del desenlace clínico.

Reacciones a la infusión:

Debe tratarse a los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar Síndrome de Liberación de Citoquinas muy grave, extremando las precauciones durante el tratamiento. Las reacciones de infusión causadas por Rituximab podrían ser severas, incluso fatales. Las reacciones severas, en general ocurren durante la primer infusión entre los 30 y 120 minutos, las mismas incluyen urticaria, hipotensión, angiodedema, broncoespasmo, infiltrados

pulmonares, síndrome de distrés respiratorio, infarto de miocardio, fibrilación ventricular, shock cardiogénico, eventos anafiláctoides o muerte. Los pacientes en riesgo serían aquellos pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25.000/\text{mm}^3$) como los pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) y los pacientes con condiciones cardíacas o pulmonares preexistentes. Se debe premedicar con paracetamol y antihistamínicos, en AR con glucocorticoides. Estos pacientes deben monitorizarse muy estrechamente durante la primera infusión y se debe considerar reducir la velocidad de la primera infusión o un fraccionamiento de

la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y algún ciclo posterior si el recuento de linfocitos es aún elevado. En caso necesario instituir tratamiento médico necesario (por ej. glucocorticoides, epinefrina, broncodilatadores u oxígeno).

El Síndrome de liberación de citoquinas grave:

Se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema.

Este síndrome puede estar asociado con algunas características del Síndrome de lisis tumoral tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, elevación de la lactato dehidrogenasa (LDH) y puede estar asociado con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. La insuficiencia respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar, visibles a la exploración radiológica torácica.

El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera infusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un riesgo mayor de mal pronóstico y deben aumentarse las precauciones durante su tratamiento. En aquellos pacientes que desarrollen Síndrome de Liberación de Citoquinas Grave se debe interrumpir la infusión inmediatamente y deben recibir tratamiento sintomático de choque. Se sugiere hidratar apropiadamente (IV), administrar agentes antipruriginosos y monitorear estrechamente función renal. Dado que a la mejoría inicial de los síntomas clínicos puede seguir una recidiva, se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes hasta que el Síndrome de lisis tumoral y la infiltración pulmonar se hayan resuelto o hayan sido descartados. Una vez resueltos completamente los signos y síntomas, raramente se repite el Síndrome de liberación de citoquinas en tratamientos posteriores. En el 77% de los pacientes tratados con Rituximab se han observado reacciones adversas relacionadas con la infusión (incluyendo el Síndrome de liberación de citoquinas acompañado de hipotensión y broncoespasmo en el 10% de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles tras la interrupción de la infusión de Rituximab y la administración de un antipirético, un antihistamínico y ocasionalmente oxígeno, solución salina intravenosa o broncodilatadores, y, en caso de necesidad, glucocorticoides. Para reacciones graves.

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas. A diferencia del Síndrome de liberación de citoquinas, las reacciones de hipersensibilidad verdaderas se presentan típicamente durante los primeros minutos de la infusión. Conviene disponer para uso inmediato de medicamentos utilizados para combatir las reacciones de hipersensibilidad, es decir, adrenalina, antihistamínicos y glucocorticoides, por si ocurriera una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxia pueden parecerse a las del Síndrome de liberación de citoquinas anteriormente descrito. Las reacciones atribuibles a la hipersensibilidad se han notificado menos frecuentemente que las atribuidas a la liberación de citoquinas.

Además de las reacciones notificadas en algunos hubo casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Dado que se puede producir hipotensión durante la infusión con Rituximab, se debe considerar interrumpir los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha infusión.

Reacciones mucocutáneas severas

En pacientes tratados con Rituximab podrían presentarse reacciones mucocutáneas, en algunos casos con desenlace fatal. Estas reacciones incluyen pénfigo paraneoplásico, Síndrome de Stevens- Johnson, dermatitis liquenoide, dermatitis vesiculobullosa, necrosis epidérmica tóxica. Estas reacciones han tenido un inicio variable que incluyó reportes con inicio el primer día de exposición al fármaco. Discontinuar esta medicación en pacientes que experimenten reacciones cutáneo mucosas severas. La seguridad de la readministración a pacientes que han experimentado este tipo de eventos, no ha sido determinada. Reactivación de virus de hepatitis B En pacientes tratados con drogas del grupo de los anticuerpos citolíticos dirigidos a CD20, como Rituximab, puede reactivarse el virus de Hepatitis B resultando en ciertos casos en hepatitis fulminante, falla hepática y muerte. Fueron reportados casos en pacientes con antígeno de superficie positivo (Ag HBs +) y también en pacientes con antígeno de superficie negativo (AgHBs -) pero con anticuerpos anti core positivo (anti HBc+). La reactivación también sucedió en pacientes que parecían no tener resuelta la infección por Hepatitis B (por ejemplo: antígeno de superficie negativo, anti core positivo y anticuerpos anti HBs positivo) Se define reactivación al incremento abrupto en la replicación del virus de hepatitis B manifestada por un rápido incremento del nivel de ADN VHB sérico o detección de AgHBs en una persona con AgHBs previo negativo y anticore positivo (anti-HBc+). La reactivación del virus es seguida a menudo por hepatitis, es decir incremento de los niveles de transaminasas. En ciertos casos severos podría ocurrir incremento de niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte. Antes de iniciar tratamiento con Rituximab evaluar en todos los pacientes infección por hepatitis B, solicitando AgHBs y antiHBc. En aquellos pacientes con evidencia de infección previa (AgHBs positivo, más allá del nivel de anticuerpos o AgHBs negativo pero con antiHBc positivo) solicitar interconsulta con un infectólogo, hepatólogo o médico experto para el seguimiento del caso y valoración de terapia antiviral antes o durante el tratamiento con Rituximab. A los pacientes con evidencia de infección por hepatitis B actual o previa seguirlos clínicamente y con laboratorio en búsqueda de reactivación del virus durante el tratamiento con Rituximab y durante varios meses luego. Se

han reportado casos de reactivación hasta 24 meses luego de finalizado el tratamiento con Rituximab.

En aquellos pacientes que durante el tratamiento con Rituximab desarrollan reactivación del virus, discontinuar inmediatamente el tratamiento y cualquier quimioterapia concomitante e instituir el tratamiento adecuado. No existen datos suficientes sobre la seguridad de reanudar el tratamiento con Rituximab en pacientes

que tuvieron reactivación de VHB, ésta debe ser discutida entre médicos con experiencia en el manejo de la hepatitis B, una vez resulta la reactivación.

Trastornos cardíacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardíacas tales como flutter/aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y/o cardiotoxicidad asociada con la quimioterapia.

Toxicidad hematológica

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab, antes de cada ciclo. En el tratamiento combinado con quimioterapia obtener hemograma completo semanal a mensualmente y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias. Aunque Rituximab con monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 75 \times 10^9/L$, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada. Rituximab se ha utilizado en pacientes sometidos a trasplante autólogo de médula ósea y en otros grupos de riesgo con una función de la médula ósea presumiblemente reducida, sin que haya inducido mielotoxicidad.

Se deben realizar recuentos de sangre total en forma regular, incluyendo recuento de neutrófilos y plaquetas, durante el tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Durante el tratamiento con Rituximab o luego de la finalización del mismo pueden producirse infecciones graves e incluso mortales bacterianas o fúngicas e incluso aparición o reactivación de infecciones virales, estas fueron reportadas en pacientes con hipogammaglobulinemia. Las infecciones reportadas incluyeron citomegalovirus, herpes simple, parvovirus B19, varicela zoster, virus del Nilo, hepatitis B. Descontinúe el producto en infecciones serias e instituya el tratamiento antimicrobiano.

apropiado. Rituximab no debe ser administrado a pacientes con infecciones graves activas (por ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). El médico debe tener especial precaución cuando considere el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes o en unas condiciones subyacentes que puedan provocar una mayor predisposición a infecciones.

El tratamiento con Rituximab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas severas. Se han notificado casos de reactivación de hepatitis B, en pacientes tratados con Rituximab que incluyeron casos de hepatitis fulminante con fallecimiento.

Se han notificado casos muy raros de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), durante el uso pos comercialización de Rituximab. La mayoría de los pacientes habían recibido este anticuerpo monoclonal en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. En pacientes con LNH y LLC no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab, por tanto, no se recomienda la vacunación con virus vivos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas los porcentajes de respuesta pueden ser menores.

Inmunizaciones

Debe examinarse el estado de vacunación de los pacientes y seguir las guías actuales de vacunación antes del tratamiento con Rituximab. En pacientes con AR la vacunación debe haberse completado por lo menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab.

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después de recibir tratamiento con Rituximab. Por lo tanto, no está recomendada la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas. Los pacientes con AR tratados con Rituximab pueden recibir vacunas inactivadas, sin embargo, con las vacunas inactivadas el porcentaje de respuesta puede ser menor.

Obstrucción intestinal y perforación

Dolor abdominal, obstrucción intestinal y perforación en algunos casos desencadenando la muerte, pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. Evaluar exhaustivamente al paciente que consulta por dolor abdominal.

Toxicidad renal

Toxicidad renal severa, incluso fatal puede suceder luego de la administración de Rituximab en pacientes con LNH, ésta se vio en pacientes con Síndrome de lisis tumoral y en pacientes con LNH en tratamiento conjunto con cisplatino. Esta combinación es desaconsejada. Monitorizar cercanamente buscando signos de falla renal y discontinuar la terapia con Rituximab ante aumento de creatinina u oliguria.

Artritis reumatoidea, Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM):

No se recomienda Rituximab en poblaciones con Artritis Reumatoidea que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido una relación riesgo /beneficio favorable.

Uso concomitante/secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES)

No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Existen datos limitados en los ensayos clínicos para evaluar totalmente la seguridad del uso secuencial de otros FAMES (incluidos los inhibidores del TNF y otros biológicos) tras la terapia con Rituximab. Los datos disponibles indican que la incidencia de infección clínicamente relevante no cambia cuando estas terapias se utilizan en pacientes previamente tratados con Rituximab, sin embargo, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para ver signos de infección si se utilizan agentes biológicos o FAMES después del tratamiento con Rituximab. La administración concomitante de inmunosupresores que no sean corticosteroides, existiendo depleción periférica de células B después del tratamiento con Rituximab, no ha sido estudiada aún en pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM).

Neoplasias malignas

Los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas. En base a la limitada experiencia con Rituximab en pacientes con Artritis Reumatoidea, los datos existentes no parecen sugerir un aumento del riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de tumores sólidos en

este momento. En los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) o Poliangeítis Microscópica (PAM), se deben realizar hemogramas completos y recuentos de plaquetas durante intervalos de 2 a 4 meses durante el tratamiento con Rituximab. La duración de las citopenias causadas por

Rituximab se pueden extender durante meses más allá del período de tratamiento.

Retratamiento de pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM)

Existen datos limitados sobre la seguridad y eficacia de Rituximab en ciclos posteriores

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no se han realizado estudios de los efectos de Rituximab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, aunque la actividad farmacológica y las reacciones adversas notificadas hasta la fecha no indican que tales efectos sean probables.

Reacciones Adversas:

Experiencia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron en la mayoría de los pacientes durante la primera infusión. La incidencia de los síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente con las posteriores infusiones y fue menor del 1 % después de 8 dosis de Rituximab. Durante los ensayos clínicos en pacientes con LNH, aproximadamente el 30 - 55% de los pacientes experimentaron reacciones infecciosas (en su mayoría bacterianas y virales) y en los estudios de LLC del 30 - 50% de los pacientes. Las reacciones adversas graves al medicamento, notificadas u observadas con mayor frecuencia fueron:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral).
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otras reacciones adversas graves notificadas incluyen reactivación de la hepatitis B y LMP.

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($\leq 1/10.000$). Las reacciones adversas al medicamento identificadas solo durante los estudios de poscomercialización, y cuya frecuencia no puede ser estimada, se definen como "frecuencia no conocidas".

Infecciones:

Muy frecuentes: Infecciones bacterianas, virales, bronquitis.

Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B

Raras: Infecciones virales graves.

Trastornos hematopoyéticos:

Muy frecuentes: Neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia. **Frecuentes:** Anemia, pancitopenia, granulocitopenia,

Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía.

Muy Raras: Aumento transitorio de niveles séricos de IgM. Frecuencia no conocida: Neutropenia tardía.

Trastornos del sistema inmunológico:

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con infusión, angioedema.

Frecuentes: Hipersensibilidad. **Raras:** Anafilaxia.

Muy Raras: Síndrome de lisis tumoral, Síndrome de liberación de citoquinas.

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia grave relacionada con infusión.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuentes: Hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, **Raras:** Anafilaxia.

Trastornos psiquiátricos:

Poco Frecuentes: Depresión, nerviosismo.

Trastornos neurológicos:

Frecuentes: Parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigo, ansiedad.

Poco frecuentes: Disgeusia.

Muy Raras: Neuropatía periférica con parálisis del nervio facial.

Frecuencia no conocida: Neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos.

Trastornos de los sentidos:

Frecuentes: Lagrimeo, conjuntivitis, tinnitus, dolor de oído.

Muy Raras: Pérdida grave de visión.

Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardíacos:

Frecuentes: Infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos.

Poco frecuentes: Insuficiencia del ventrículo izquierdo, taquicardia

supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia.

Raras: Acontecimientos cardíacos graves.

Muy Raras: Insuficiencia cardíaca.

Trastornos vasculares:

Frecuentes: Hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión.

Muy Raras: Vasculitis (cutáneas mayormente), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes: Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis.

Poco frecuentes: Asma, bronquitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia.

Raras: Afección pulmonar intersticial.

Muy Raras: Insuficiencia respiratoria.

Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Muy Frecuentes: Nauseas

Frecuentes: Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia.

Poco frecuentes: Aumento abdominal.

Muy Raras: Perforación gastrointestinal.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo:

Muy Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia.

Frecuentes: Urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de piel.

Muy Raras: Reacciones graves de la piel bullosa, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: Hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios:

Muy raras: Insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Muy Frecuentes: Fiebre, escalofríos.

Frecuentes: Dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica.

Poco frecuentes: Dolor en el sitio de infusión.

Exploraciones complementarias:

Muy frecuentes: Niveles de IgG bajos.

Los siguientes eventos han sido notificados como eventos adversos durante los estudios clínicos, sin embargo, fueron notificados con una incidencia menor o similar en el brazo de Rituximab comparado con el brazo control: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección en el tracto urinario, trastorno sensorial, fiebre.

Reacciones Relacionadas Con La Infusión

Los signos y síntomas indican que más del 50% de los pacientes en los ensayos clínicos sufrieron reacciones relacionadas con la infusión, que en su mayoría se observaron durante la primera infusión, generalmente durante las primeras dos horas. Estos síntomas incluyeron principalmente fiebre, escalofríos y rigidez. Otros síntomas incluyeron dolor en el lugar de infusión, rubor, angioedema, broncoespasmo, vómitos, náuseas, urticaria/rash, atiga, cefalea, irritación de garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis tumoral. Las reacciones graves relacionadas con la infusión (como broncoespasmo, hipotensión) ocurrieron en hasta 12% de los casos. Además en algunos casos las reacciones notificadas fueron infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Se notificaron con menor frecuencia o frecuencia desconocida, exacerbación de las patologías cardíacas preexistentes, tales como angina de pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o acontecimientos cardíacos graves (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia multiorgánica, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuye considerablemente en las infusiones siguientes y es menor al 1% de los pacientes en el octavo ciclo del tratamiento con Rituximab.

Infecciones

Rituximab indujo la depleción de células B en el 70- 80% de los pacientes, pero se asoció con una disminución de las inmunoglobulinas séricas solamente en una minoría de pacientes. En los estudios clínicos los pacientes tratados con Rituximab presentaron una mayor incidencia de infecciones localizadas de candida, así como de herpes zóster. Se notificaron infecciones graves en aproximadamente el 4% de los pacientes tratados con Rituximab como monoterapia. Comparando un tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años de duración con un grupo

control se notificaron frecuencias más elevadas de las infecciones globales, incluyendo infecciones de grado 3 ó 4. No se observó toxicidad acumulada en términos de infecciones notificadas durante los dos años del período de mantenimiento. Además, en los pacientes tratados con Rituximab, se han notificado otras infecciones virales graves, ya sean nuevas, reactivaciones o exacerbaciones, algunas de las cuales fueron mortales. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de células madre hematopoyéticas. Ejemplos de estas infecciones virales graves son las causadas por los virus de la familia herpes (Citomegalovirus, Virus de la Varicela Zóster y Virus Herpes Simple), virus JC (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva [LMP]) y el virus de la hepatitis C. Se han notificado en ensayos clínicos, casos de muerte por LMP tras progresión de la enfermedad y retratamiento. Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica.

En pacientes con LLC en recidiva o refractaria, la incidencia de infección de hepatitis B (reactivación o infección primaria), grado 3 - 4, fue 2% en R-FC frente a 0% en FC.

Se ha observado una progresión del Sarcoma de Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con Sarcoma de Kaposi preexistente. Estos casos ocurrieron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de los pacientes eran VIH positivos.

Reacciones adversas de tipo hematológico:

En los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia administrado durante 4 semanas, las anomalías hematológicas que aparecieron en una minoría de pacientes fueron, en general, leves y reversibles. Se notificaron casos graves de neutropenia (grado 3/4) en un 4,2%, anemia en un 1,1% y trombocitopenia en el 1,7 % de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab de hasta dos años se notificó una mayor incidencia de casos de leucopenia (grado 3/4, 5% vs 2%) y neutropenia (grado 3/4, 10% vs 4%) comparado con el brazo de observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (grado 3/4, < 1 %) y no hubo diferencias entre los brazos del tratamiento. En aproximadamente la mitad de los pacientes, con datos disponibles sobre la recuperación de células B, después del final del tratamiento de inducción con Rituximab, se necesitaron 12 meses o más para que se recuperaran los valores normales de células B. Durante los ciclos de tratamiento de los ensayos con Rituximab en combinación con quimioterapia se notificaron con mayor frecuencia comparada con la quimioterapia sola los siguientes eventos: leucopenia, neutropenia y pancitopenia. Sin embargo, esta mayor incidencia de

neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una mayor incidencia de infecciones e infecciones en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Los estudios en pacientes con LLC previamente no tratados que están en recaída o refractarios, han demostrado que hasta en el 25% de los pacientes tratados con R-FC la neutropenia se prolongó (definida como que el recuento de neutrófilos permanece por debajo de $1 \times 10^9/l$ entre los días 24 y 42 después de la última dosis) o fue de aparición tardía (definida como recuento de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/l$ tras los 42 días después de la última dosis en pacientes que no tuvieron neutropenia prolongada o que se recuperaron antes del día 42) tras el tratamiento en el grupo de Rituximab más Fe. No se notificaron diferencias para la incidencia de anemia. Se notificaron algunos casos de neutropenia tardía ocurridos tras más de 4 semanas después de la última infusión con Rituximab.

En los ensayos de LLC en primera línea en el estadio C de la clasificación de Binet los pacientes en el brazo de Rituximab experimentaron mayor número de reacciones adversas frente al brazo de quimioterapia. En el estudio de LLC en recidiva o refractaria, fue notificada trombocitopenia grado 3/4 en el 11% de pacientes en grupo Rituximab quimioterapia comparado con el 9% de los pacientes en el grupo quimioterapia. En estudios con Rituximab en pacientes con macroglobulinemia de Waldenstrom se han observado aumentos transitorios de los niveles séricos de IgM tras el inicio del tratamiento que pueden estar asociados con hiperviscosidad y síntomas relacionados. El aumento transitorio de IgM generalmente descendió hasta por lo menos el nivel basal en un período de 4 meses.

Reacciones cardiovasculares:

Durante los ensayos clínicos con Rituximab como monoterapia, se notificaron reacciones cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes, siendo hipotensión e hipertensión las reacciones más frecuentemente notificadas. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 ó 4 (incluyendo taquicardia ventricular y supraventricular) y de angina de pecho durante la infusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de los trastornos cardíacos de grado 3/4 fue comparable entre los pacientes tratados Rituximab y el brazo de observación. Los eventos cardíacos se notificaron como reacciones adversas graves (fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica) en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab en comparación con <1% de los pacientes del brazo de observación.

En los ensayos que evalúan Rituximab en combinación con quimioterapia, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3/4, fundamentalmente arritmia

supraventricular como taquicardia y flutter/fibrilación auricular, fue mayor en el grupo de Rituximabquimioterapia comparado con el grupo de quimioterapia. Todas estas arritmias estuvieron relacionadas con la infusión de Rituximab o asociadas con condiciones propensas como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedad preexistente respiratoria y cardiovascular. No se observaron diferencias entre los grupos de Rituximab - quimioterapia y quimioterapia en la incidencia de otras reacciones cardíacas de grado 3/4, incluido insuficiencia cardíaca, trastorno miocárdico y trastorno de las arterias coronarias.

Sistema respiratorio:

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con resultado de muerte.

Trastornos neurológicos:

Durante el periodo de tratamiento, cuatro pacientes (2%) tratados con R-quimioterapia, todos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias en la incidencia de otros trastornos tromboembólicos entre los grupos de tratamiento.

En contraste, tres pacientes (1, 5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo de CHOP, todos ellos ocurridos durante el período de seguimiento.

En LLC, la incidencia global de los trastornos del sistema nervioso de grado 3/4 fueron muy infrecuentes, tanto en estudios de primera línea de tratamiento como en estudios de recidiva o refractarios.

Han sido notificados casos de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)/ Síndrome Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR). Los signos y síntomas incluyen alteraciones en la visión, dolor de cabeza, convulsiones y alteración del estado mental con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR/SLPR debe confirmarse mediante técnicas de imagen cerebral. En los casos notificados se han reconocido factores de riesgo para SEPR/SLPR, incluyendo enfermedad subyacente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

En pacientes con Linfoma No Hodgkin tratados con Rituximab, se han observado casos de perforación gastrointestinal, que en algunos casos causaron la muerte. En la mayoría de estos casos se administró Rituximab en combinación con quimioterapia.

Niveles de IgG:

En los ensayos clínicos que evaluaban el tratamiento de mantenimiento con Rituximab en pacientes con Linfoma Folicular en recaída o refractario luego de la inducción la mediana de los niveles de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad tanto en el grupo de observación como en el de Rituximab. En el grupo de observación, la mediana del nivel de IgG aumentó posteriormente por encima del límite inferior de la normalidad, pero se mantuvo constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del límite inferior de la normalidad fue aproximadamente del 60% en el grupo de Rituximab durante los 2 años de tratamiento, mientras que en el grupo de observación descendió (36% después de 2 años).

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como monoterapia en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): La incidencia de reacciones adversas al medicamento de todos los grados y las reacciones adversas al medicamento grado 3/4 fueron similares en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (<65 años).

Enfermedad voluminosa o Bulky: Existe una mayor incidencia en las reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 en pacientes con enfermedad Bulky que en pacientes sin enfermedad Bulky. La incidencia de reacciones adversas al medicamento de cualquier grado fue similar en estos dos grupos.

Retratamiento: El porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento en el retratamiento con ciclos posteriores de Rituximab fue similar al porcentaje de pacientes que notificaron reacciones adversas al medicamento de cualquier grado y reacciones adversas al medicamento de grado 3/4 para el tratamiento inicial.

Sub poblaciones de pacientes - Rituximab como terapia de combinación en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica:

Pacientes de edad avanzada (>65 años): En los pacientes con LLC no tratados previamente o en recidiva o refractarios, la incidencia de eventos adversos sanguíneos y linfáticos de grado $\frac{3}{4}$ fue más elevada en pacientes de edad avanzada comparados con pacientes más jóvenes (< 65 años).

Experiencia en Artritis Reumatoidea

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) Y muy raras $\leq 1/10.000$.

Las reacciones adversas más frecuentes y que se consideraron atribuibles a la administración de Rituximab consistieron en reacciones a la infusión. El total de las incidencias de reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos fue del 23% en la primera infusión y disminuyó en las sucesivas infusiones. Las reacciones graves relacionadas con la infusión fueron poco frecuentes (0,5% de los pacientes) y en su mayoría en el ciclo inicial. Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado, durante la comercialización de Rituximab, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP) y reacciones tipo enfermedad del suero.

Infecciones

Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario.

Frecuentes: Bronquitis, sinusitis, tiña pedis.

Muy poco frecuentes: LMP, reactivación de hepatitis B.

Trastornos hematopoyéticos

Muy poco frecuentes: Reacciones tipo enfermedad del suero.

Trastornos cardíacos

Raras: Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio.

Muy poco frecuentes: Aleteo auricular.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión (hipertensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, sensación de sofoco, hipotensión, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor oro faríngeo, edema periférico, eritema.

Poco frecuentes: Reacciones relacionadas con la infusión como edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide, hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Frecuentes: Hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Frecuentes: Parestesia, migraña, mareos, ciática.

Trastornos de piel y tejido subcutáneo.

Frecuentes: Alopecia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: depresión, ansiedad

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlceras en la boca, dolor en la parte superior del abdomen.

Trastornos musculoesqueléticos

Frecuentes: Artralgia/dolor musculoesquelético, osteoartritis, bursitis.

Múltiples Ciclos de Tratamiento

Ciclos múltiples de tratamiento muestran un perfil de reacciones adversas al medicamento similar al observado tras la primera exposición. La incidencia de todas las reacciones adversas al medicamento tras la primera exposición a Rituximab fue más alta durante los 6 primeros meses y disminuyó posteriormente. Esto se explica porque las reacciones relacionadas con la infusión (más frecuentes durante el primer ciclo de tratamiento). La exacerbación de artritis reumatoidea y las infecciones fueron más frecuentes en los primeros seis meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas en los estudios clínicos fueron las reacciones relacionadas con la infusión. El 36% de los pacientes tratados con Rituximab experimentaron al menos una reacción relacionada con la infusión, de estas la mayoría fue luego de la primera infusión. La incidencia de reacción relacionada con la infusión disminuye en las sucesivas infusiones.

Experimentaron una reacción grave relacionada con la infusión menos del 1% de los pacientes. No hubo CTC (Criterios de Toxicidad Comunes) grado 4 de reacciones relacionadas con la infusión, ni muertes debido a reacciones relacionadas con la infusión en los ensayos clínicos. La proporción de casos CTC grado 3, y de reacciones relacionadas con la infusión que condujeron a retirar el medicamento, disminuyó con cada ciclo y fueron raras a partir del ciclo 3. La premedicación con glucocorticoides redujo significativamente la **incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.**

Durante la comercialización han sido notificadas reacciones graves relacionadas con la infusión con resultado de muerte.

Infecciones

La incidencia total de infecciones se aproximó a 94 por 100 paciente-año en los pacientes tratados con Rituximab. Las infecciones fueron predominantemente de leves a moderadas y afectaron mayoritariamente al tracto respiratorio superior y al tracto urinario. La incidencia de infecciones que fueron graves o requirieron antibióticos IV, fueron del 4 por 100 paciente-años. La incidencia de infecciones graves no mostró un incremento significativo tras múltiples ciclos con Rituximab. Las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía) han sido notificadas con la misma incidencia en el brazo de Rituximab comparando con el brazo control.

Se han notificado casos de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva que produjeron la muerte tras el uso de Rituximab para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades incluyen Artritis Reumatoidea y otras afecciones autoinmunes para las que Rituximab no está autorizado, incluyendo Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y vasculitis.

En pacientes con Linfoma No-Hodgkin que recibieron Rituximab en combinación con quimioterapia citotóxica, se han notificado casos de reactivación de hepatitis B.

La reactivación de la hepatitis B ha sido también notificada muy raramente en pacientes con Artritis Reumatoidea que recibían rituximab.

Cardiovascular

Se notificaron eventos cardíacos graves con una incidencia del 1,3 por 100 paciente-años de los pacientes tratados con Rituximab comparado con el 1,3 por 100 paciente-año de los pacientes tratados con placebo. La proporción de los pacientes que experimentaron eventos cardíacos (todos o graves) no aumentó en los ciclos múltiples.

Anomalías de laboratorio

Se observó hipogamaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad) en pacientes con artritis reumatoidea tratados con Rituximab. No se observó un incremento en la tasa general de infecciones o infecciones serias después del desarrollo de hipogamaglobulinemia.

Se observaron eventos de neutropenia asociados con el tratamiento con Rituximab en los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoidea después del primer ciclo de tratamiento, la mayoría de los cuales fueron

transitorios y de intensidad leve o moderada. La neutropenia puede producirse varios meses después de la administración de Rituximab.

En los periodos controlados con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab y el 0,27% (2/731) de los pacientes tratados con placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron de 1,06 y 0,53/100 paciente-años después del primer ciclo de tratamiento, respectivamente; y de 0,97 y 0,88/100 paciente-año después de ciclos múltiples de tratamiento respectivamente. Por lo tanto, la neutropenia puede ser considerada solamente una reacción adversa para el primer ciclo. El tiempo hasta el inicio de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció con un incremento observado en las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo ciclos adicionales de Rituximab después de episodios de neutropenia.

En el período de poscomercialización, rara vez se notificaron eventos de neutropenia, incluyendo neutropenia con inicio tardío grave y persistente, algunos de los cuales estaban asociados con infecciones fatales.

Experiencia en Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM)

En un ensayo clínico llevados a cabo en pacientes con granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica, se observaron las siguientes reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ hasta el 6° mes: infecciones, náuseas, diarrea, cefalea, espasmos musculares, artralgias, anemia, leucocitopenia, edema periférico, fatiga, insomnio, aumento de ALT, tos, epistaxis, disnea, hipertensión, reacciones relacionadas con la infusión, erupciones cutáneas.

De ellas destacamos las reacciones relacionadas con la infusión (cualquier evento adverso producido dentro de las 24 horas siguientes a la infusión y considerado por los investigadores como relacionado con la infusión) se observaron en 12% de los 99 pacientes tratados con Rituximab mientras que el 11% de los 98 pacientes del grupo de ciclofosfamida presentaron este evento. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron síndrome de liberación de citoquinas, rubefacción, irritación de garganta y temblor. En el grupo de Rituximab, la proporción de pacientes que experimentaron una reacción relacionada con la infusión fue del 12%, 5%, 4% y 1% después de la primera, segunda, tercera y cuarta infusión, respectivamente. Los pacientes fueron premedicados con antihistamínicos y paracetamol antes de cada infusión de Rituximab y estaban medicados con corticosteroides que pueden haber mitigado o enmascarado una reacción relacionada con la

infusión; sin embargo, no existe suficiente evidencia para determinar si la premedicación disminuye la frecuencia o la gravedad de la reacción relacionada con la infusión.

Las infecciones fueron otro de los eventos más reportados, durante 6 meses, el 62% (61/99) de los pacientes del grupo tratados con Rituximab experimentaron una infección de cualquier tipo, comparado con el 47% (46/98) de los pacientes del grupo tratados con ciclofosfamida. Las infecciones más comunes en el grupo tratado con Rituximab fueron infecciones en las vías respiratorias superiores, infecciones del tracto urinario y herpes zoster.

La incidencia de infecciones graves fue del 11 % en los pacientes tratados con Rituximab y el 10% en el grupo de pacientes tratados con ciclofosfamida, con tasas de alrededor de 25 y 28 de cada 100 paciente-años, respectivamente. La infección grave más común fue la neumonía.

Retratamiento en pacientes con granulomatosis de Wegener (GW) y poliangeítis microscópica (PAM)

En el ensayo con controlador activo, doble ciego, se permitió la administración de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes que manifestaron una recaída de la enfermedad. Los escasos datos descartan cualquier conclusión con respecto a la seguridad de ciclos subsiguientes de Rituximab en pacientes con GW y PAM.

Inmunogenicidad

El 23% de los pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM), tratados con Rituximab y seguidos durante 18 meses, tuvieron resultados positivos para HACA (anticuerpos humanos antiquméricos) . No es clara su relevancia clínica en estos pacientes, parece similar a las descritas previamente en poblaciones con vasculitis asociadas a ANCA.

Anomalías de laboratorio

En estos pacientes con GW y PAM tratados con Rituximab en ensayos clínicos, se observaron hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de normalidad).

En un estudio clínico doble ciego, controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad de Rituximab en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica, el 24% de los pacientes en el grupo de Rituximab (ciclo único) y el 23% de los pacientes en el grupo de ciclofosfamida desarrollaron CTC (Criterios de Toxicidad

Comunes) grado 3 o neutropenia severa. En pacientes tratados con Rituximab la neutropenia no estuvo asociada con un incremento observado en infecciones serias. El efecto de ciclos múltiples de Rituximab en el desarrollo de la neutropenia en pacientes con Granulomatosis de Wegener y Poliangeítis Microscópica no ha sido estudiado en ensayos clínicos.

Interacciones:

Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con Rituximab. En pacientes con LLC la administración concomitante de Rituximab y Fludarabina o Ciclofosfamida, no parece tener efectos sobre la farmacocinética de éstos. Además, no hay un efecto aparente de la Fludarabina y Ciclofosfamida sobre la farmacocinética del Rituximab. La coadministración con Metotrexato no modifica la farmacocinética de Rituximab en los pacientes con Artritis Reumatoidea. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos o antiquméricos (HAMA/HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad al ser tratados con otros anticuerpos monoclonales terapéuticos o de diagnóstico. En pacientes con Artritis Reumatoidea, 283 pacientes recibieron un tratamiento secuencial con un FAME biológico después de Rituximab. Durante el tratamiento con Rituximab, la incidencia de infecciones clínicamente relevantes en estos pacientes fue de 6,01 por cien paciente/año, comparado con 4,97 por cien paciente/año tras el tratamiento con el FAME biológico.

Poblaciones Especiales

Fertilidad / Embarazo: Se sabe que las inmunoglobulinas IgG atraviesan la barrera placentaria. No se han determinado los niveles de linfocitos B en recién nacidos de madres expuestas a Rituximab en ensayos clínicos. No existen datos suficientes ni controlados en mujeres embarazadas; sin embargo, se han notificado depleción transitoria de células B y linfocitopenia en algunos niños nacidos de madres expuestas a Rituximab durante el embarazo. Por estos motivos, Rituximab no debe administrarse a una mujer embarazada, a menos que el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Durante y hasta 12 meses después del tratamiento con Rituximab las mujeres en edad fértil deben usar métodos contraceptivos eficaces, debido al largo tiempo de permanencia de Rituximab en el organismo en pacientes con depleción de células B.

Lactancia: Se desconoce si Rituximab se excreta en la leche materna, Sin embargo, teniendo en cuenta que la IgG se excreta en la leche materna y que se ha detectado Rituximab en la leche de monas en periodo de lactancia, las

mujeres no deben amamantar a sus hijos durante el tratamiento con Rituximab ni durante los 12 meses siguientes.

Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rituximab en niños.

Vía de Administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

Ajuste de dosis durante el tratamiento

Cuando Rituximab se administre en combinación con quimioterapia, y sea necesario reducir la dosis de esta última, se deben aplicar las reducciones de dosis estándares de la misma, pero no se recomiendan reducciones de dosis de Rituximab.

Linfoma No-Hodgkin Folicular

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, según el siguiente esquema:

a) Terapia Combinada:

Inducción: en pacientes con Linfoma Folicular que no hayan sido previamente tratados, o en pacientes en recidiva o refractarios se sugiere inducción con 375mg/m² de superficie corporal de Rituximab por ciclo, hasta 8 ciclos, en combinación con quimioterapia.

Rituximab debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del glucocorticoide asociado a la quimioterapia, si correspondiera.

Terapia de mantenimiento para quienes respondieron a inducción:

- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular que no hayan sido tratados previamente, y que hayan respondido a la fase de inducción Rituximab se sugiere un esquema con 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada dos meses (luego de 2 meses de la última dosis de la terapia de inducción), hasta la progresión de la enfermedad o hasta un período máximo de 2 años.
- En pacientes con Linfoma No-Hodgkin Folicular en recaída o refractarios, la posología recomendada de Rituximab, luego de 3 meses de la última dosis de la inducción, es 375mg/m² de superficie corporal, una vez cada 3 meses, hasta progresión de la enfermedad o hasta un periodo máximo de dos años.

b) Monoterapia:

- En pacientes adultos con Linfoma Folicular, en estadio III –IV en recaída o refractario la posología recomendada de Rituximab usado como monoterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas. En aquellos pacientes que hayan respondido a un tratamiento previo con Rituximab, la dosis sugerida es la misma a la anterior, es decir (375 mg/m² de superficie corporal) administrada en forma de infusión IV una vez por semana durante cuatro semanas.

Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal según el siguiente esquema:

Rituximab debe usarse en combinación con quimioterapia CHOP. La posología recomendada es de 375mg/m² el primer día de cada ciclo de quimioterapia, durante ocho ciclos, tras la infusión IV del componente glucocorticoide del CHOP. No se han establecido la seguridad y eficacia de la combinación de Rituximab con otras quimioterapias en Linfoma No-Hodgkin difuso de células B grandes.

Leucemia Linfática Crónica (LLC)

La dosis sugerida es de 375mg/m² previo al inicio de Quimioterapia y luego 500mg/m² el día 1 de ciclos 2 a 6.

En pacientes con LLC se recomienda una profilaxis con una adecuada hidratación y administración de uricostáticos 48 horas antes de comenzar la terapia para disminuir el riesgo del Síndrome de Lisis Tumoral.

Para todos los pacientes con LLC cuyo recuento de linfocitos sea > 25 x 10⁹/l se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa poco antes de la infusión con Rituximab para disminuir el riesgo y la gravedad de las reacciones agudas de la infusión y/o el síndrome de liberación de citoquinas.

La dosis recomendada de Rituximab en combinación con quimioterapia para pacientes no tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo es 375mg/m² de superficie corporal de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. La quimioterapia debe ser administrada después de la infusión de Rituximab.

Artritis Reumatoidea

Los pacientes tratados con Rituximab deben recibir información acerca del riesgo de desarrollo de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva. Los pacientes deben haber recibido tratamiento con 100 mg de Metilprednisolona intravenosa 30 minutos antes de la infusión de Rituximab para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Antes de cada infusión de Rituximab se debe administrar siempre premedicación consistente en un analgésico/antipirético (ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (ejemplo: difenilhidramina).

En esta indicación cada ciclo de Rituximab se compone de dos infusiones intravenosas de 1.000 mg, separadas por dos semanas. Es decir, se sugiere una infusión IV con 1000mg de Rituximab, y dos semanas más tarde la segunda aplicación de la misma dosis. Ante la necesidad de aplicación posterior, no debiera hacerse antes de las 16 semanas, preferentemente luego de las 24 semanas del ciclo anterior.

Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeitis Microscópica (PAM)

La dosis sugerida es de 375mg/m² de superficie corporal, una vez por semana, durante 4 semanas. La dosis recomendada de Rituximab para el tratamiento de la Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) es de 375 mg/m² de superficie corporal, en infusión IV, una vez por semana, durante 4 semanas. Para tratar los síntomas graves de la vasculitis se recomienda administrar metilprednisolona, en una dosis de 1.000 mg/día i.v. durante 1 a 3 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día (sin exceder los 80 mg/día, reducidos progresivamente lo antes posible según el estado clínico) dentro de los 14 días previos al inicio de Rituximab y pueden continuarse durante y luego de del ciclo de 4 semanas de tratamiento con Rituximab.

La seguridad y eficacia del tratamiento con ciclos posteriores de Rituximab aún no se han establecido.

Se recomienda para pacientes con Granulomatosis de Wegener (GW) y Poliangeítis Microscópica (PAM) la prevención de la neumonía por Pneumocystis Jiroveci (PCP) durante el tratamiento y por lo menos durante los 6 meses siguientes a la última infusión con Rituximab.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10- 5.2.0.0.N10

Plan de gestión de riesgos: debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Inserto e Información para prescribir: La Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no incluye en precauciones y advertencias, Reacciones de la piel: Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunas con desenlace mortal.

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

**3.2.2.8. MVASI100 mg / 4 mL
 MVASI400 mg / 16 mL**

Expediente : 20127045
Radicado : 2017063118
Fecha : 11/05/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

- Cada vial de 4 mL contiene 100 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.
- Cada vial de 16 mL contiene 400 mg de bevacizumab (25 mg/mL) y excipientes.

Forma Farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

- Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM):

MVASI, en asociación con quimioterapia a base de fluoropirimidinas está indicado como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

- Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

MVASI, agregado a quimioterapia basada en platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.

MVASI, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) no escamoso, avanzado, metastásico o recidivante e irresecable, con mutaciones activadoras del gen EGFR.

- Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm):

MVASI, está indicado en el tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

- Glioblastoma:

MVASI, está indicado en el tratamiento de pacientes con glioblastoma con enfermedad progresiva posterior a terapia previa.

- Cáncer epitelial de ovario:

MVASI, en combinación con carboplatino y paclitaxel, está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III concitorreducción sub-óptima o no cirugía de citorreducción y estadio IV.

- Carcinoma de cuello uterino:

MVASI, en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán más paclitaxel, está indicado como tratamiento de pacientes con carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central; hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto
- Productos obtenidos en células de Ovario de Hámster Chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Precauciones y Advertencias:

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas gastrointestinales-vaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión arterial

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a

pacientes con una cardiovascular clínicamente importante, por ejemplo una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endoftalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Insuficiencia ovárica/fecundidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del bevacizumab se basa en los datos de más de 5.400 pacientes con diferentes neoplasias tratadas, predominantemente, con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, que es más frecuente en los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico
- Tromboembolismo arterial

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en todos los ensayos clínicos en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la aparición de hipertensión y proteinuria con el tratamiento de bevacizumab dependa, probablemente, de la dosis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran en esta sección pertenecen a las siguientes categorías de frecuencias: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso del bevacizumab en combinación con diferentes esquemas de quimioterapia para múltiples indicaciones.

La tabla 1 enumera todas las reacciones adversas, según su frecuencia, que se determinó tienen una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias comparativas observadas entre los grupos de tratamiento de ensayos clínicos (con al menos una diferencia del 10% con respecto al grupo de control para las reacciones de Grado 1-5 NCI-CTCAE o al menos una diferencia del 2% para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE, estudios de seguridad posterior a la autorización de comercialización,

- reporte espontáneo,
- estudios epidemiológicos/estudios sin intervención u observacionales,
- o a través de la evaluación de reportes de casos individuales.

La tabla 2 muestra la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideran clínicamente significativas o graves.

Las reacciones adversas reportadas después de la comercialización se incluyen en las tablas 1 y 2, cuando proceda. En la tabla 3 se brinda una Información detallada sobre estas reacciones.

En las siguientes tablas, las reacciones adversas se especifican en la categoría de frecuencia adecuada de acuerdo con la mayor incidencia observada en cualquier indicación.

Dentro de cada categoría de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones comúnmente observadas con la quimioterapia; sin embargo, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se usa con otros medicamentos quimioterapéuticos. El síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensitiva periférica con paclitaxel u oxaliplatino, trastornos de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib son algunos ejemplos.

Tabla 1: Reacciones adversas por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Abscesos ^{b, d} , Celulitis, Infección, Infección de las vías urinarias		Fascitis necrotizante ^a		
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				



MINSALUD

invima
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{a,b,d}				
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Anorexia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,d}	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Aumento de la lacrimación					
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{a,b}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Disnea, Rinitis	Hemorragia pulmonar, Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Hipoxia, Disfonia				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{a,d} , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{a,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a
Trastornos hepato biliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de entredosisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Fístula ^{a,e} , Mialgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^a , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{a,g}					
Trastornos del sistema reproductor	Insuficiencia ovárica ^{b,d}	Dolor pélvico				





MINSALUD



Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos

TODOS POR UN
NUEVO PAÍS

PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
y las mamas						
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de las mucosas	Letargo				
Exámenes Complementarios	Reducción en el peso					

Quando se observaron eventos como reacciones adversas medicamentosas de todos los Grados y Grados 3-5 en los ensayos clínicos, se reportó la mayor frecuencia observada en los pacientes. Los datos no están ajustados por el tiempo diferencial del tratamiento.

- a. Para obtener mayor información, por favor remitirse a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- b. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- c. Con base en un estudio secundario en 295 pacientes.
- d. Para obtener información adicional remitirse a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- e. Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes en la categoría fistula GI vaginal.
- f. Observado únicamente en población pediátrica.

Tabla 2: Reacciones adversas graves por frecuencia

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección de las vías urinarias				Fascitis necrotizante ^c
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmune						Hipersensibilidad, Reacciones a la infusión ^{d,e,f}
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación				

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015

Página 344 de 602



MINSALUD

invima
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos



**TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensitiva periférica	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^a
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venoso) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c}
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Hemorragia pulmonar ^{a,b} , Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^f
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómito, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Ileo, Obstrucción intestinal, Fístula rectovaginal ^{c,d} , Trastornos gastrointestinales, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^e , Hemorragia rectal
Trastornos hepato biliares						Perforación de la vesícula biliar ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de entredosis/estesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del sistema reproductor y las mamas		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	Frecuencia desconocida
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargo, Inflamación de mucosas				

La tabla 2 proporciona la frecuencia de las reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como eventos adversos con una diferencia en su incidencia de al menos 2% en comparación con el grupo de control en los ensayos clínicos para las reacciones de Grado 3-5 NCI-CTCAE. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas que se consideraron clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se reportaron en ensayos clínicos pero las reacciones de Grado 3-5 no cumplieron con el umbral mínimo de una diferencia del 2% en comparación con el grupo de control. La tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron únicamente en la vigilancia posterior a la comercialización y, por lo tanto, la frecuencia y el grado NCI-CTCAE se desconocen. Estas reacciones clínicamente significativas se incluyeron en la tabla 2 dentro de la columna titulada "Frecuencia desconocida".

- a. Los términos representan un grupo de eventos que describen un concepto médico más que una única condición o un término preferido de MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este grupo de términos médicos puede involucrar la misma fisiopatología subyacente (p.ej., los eventos tromboembólicos arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales).
- b. Para obtener información adicional remítase a la siguiente sección "Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas".
- c. Para obtener mayor información, por favor remítase a la tabla 3 "Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización".
- d. Las fístulas rectovaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría fístula GI vaginal.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA

Bogotá

Principal: Cra 10 N° 64 - 28

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(1) 2948700

www.invima.gov.co



Acta No. 02 de 2017 SEMNNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V0 01/04/2015

Página 345 de 602

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones y fístulas gastrointestinales (GI)

La administración de bevacizumab se ha asociado con casos serios de perforación gastrointestinal.

Se han reportado casos de perforaciones gastrointestinales en los ensayos clínicos con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma pulmonar no escamoso no microcítico, de hasta el 1,3% en pacientes con carcinoma de mama metastásico, de hasta el 2,0% en pacientes con cáncer de células renales metastásico, o en pacientes con carcinoma ovárico que recibieron tratamiento de primera línea, y de hasta el 2,7% (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. De un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron perforaciones GI (de todos los grados) en el 3,2% de los pacientes, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa.

La aparición de esos eventos varió en tipo y gravedad, oscilando entre aire libre observado en radiografía abdominal simple, que se resolvió sin tratamiento, y perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace fatal. En algunos casos se presentó inflamación intraabdominal subyacente, bien sea secundaria a úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a la quimioterapia.

Se reportó un desenlace fatal en aproximadamente una tercera parte de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se reportaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico y carcinoma ovárico, pero también se reportaron, con menos frecuencia, en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI vaginales

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico la incidencia de fístulas GI vaginales fue del 8,3% en los pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes del grupo de control, quienes tenían un antecedente de radiación pélvica previa. La frecuencia de fístulas GI vaginales en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia fue mayor en aquellos con recurrencia dentro del campo de radiación previa (16,7%) en comparación con los pacientes con recurrencia fuera del campo de radiación previa (3,6%). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control tratado con quimioterapia únicamente fueron de 1,1% frente a 0,8%.

respectivamente. Los pacientes que desarrollaron fístulas GI vaginales también pueden presentar obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica y ostomías de derivación.

Fístulas no GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo casos fatales.

En un ensayo clínico en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico se reportó la presencia de fístulas vaginales, vesicales o del tracto genital femenino no gastrointestinales en 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y 1,4% de los pacientes del grupo de control.

Se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ a $< 1\%$) de fístulas que involucraron áreas del organismo diferentes al tracto gastrointestinales (p.ej., fístulas broncopleurales y biliares) fueron observadas en varias indicaciones. También se han reportado fístulas en la vigilancia posterior a la comercialización.

Estos eventos se han reportado en diferentes puntos de tiempo durante el tratamiento oscilando entre una semana y más de 1 año del inicio de la administración de bevacizumab, la mayoría ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Dado que bevacizumab puede afectar negativamente la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III a los pacientes que se sometieron a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos ejecutados en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no se presentó un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio o de las complicaciones observadas relacionadas con la cicatrización de las heridas en los pacientes que se sometieron a cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar bevacizumab. Se observó un aumento en la incidencia de sangrado postoperatorio o de las complicaciones relacionadas con la cicatrización de las heridas en los 60 días posteriores a una cirugía mayor en los pacientes tratados con bevacizumab al momento del procedimiento. La incidencia varió entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Se reportaron complicaciones graves relacionadas con la cicatrización de heridas incluyendo las complicaciones de las anastomosis, algunas de las cuales tuvieron un desenlace fatal.

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma de mama con recurrencia local y metastásico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,1% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,9% de los pacientes del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma ovárico se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas de Grado 3-5 en hasta el 1,2% de los pacientes en el grupo con bevacizumab en comparación con el 0,1% en el grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En ensayos clínicos, con excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) osciló hasta el 42,1% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 14% en los grupos de control. La incidencia global de hipertensión de Grado 3 y 4 NCI-CTC en los pacientes tratados con bevacizumab osciló entre el 0,4% y el 17,9%. Se reportó hipertensión de Grado 4 (crisis hipertensiva) en hasta el 1,0% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con el 0,2% de los pacientes tratados con el mismo esquema de quimioterapia únicamente.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los Grados en el 77,3% de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del *EGFR*, en comparación con el 14,3% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. Se reportó hipertensión de Grado 3 en el 60,0% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7% de los pacientes tratados únicamente con erlotinib. No se presentaron eventos hipertensivos de Grado 4 o 5.

Por lo general, la hipertensión se controló de manera adecuada con antihipertensivos orales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales de calcio. En muy pocas situaciones ocasiona la discontinuación del tratamiento con bevacizumab u hospitalización.

Se han reportado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos fatales.

El riesgo de hipertensión asociado con el uso de bevacizumab no se correlacionó con las características clínicas iniciales del paciente, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Se han reportado casos poco frecuentes de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollaron signos y síntomas congruentes con SEPR, un trastorno neurológico poco común. La presentación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteración de la visión o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. La presentación clínica del SEPR usualmente es inespecífica, y por lo tanto, el diagnóstico requiere confirmación mediante imágenes cerebrales, preferiblemente RM.

En los pacientes que desarrollan SEPR, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas y un tratamiento sintomático oportuno, que incluya el control de la hipertensión (si se asocia con hipertensión grave no controlada) además de la discontinuación del tratamiento con bevacizumab. Los síntomas se resuelven o mejoran generalmente en los días siguientes a la discontinuación del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado algunas secuelas neurológicas. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

A lo largo de los ensayos clínicos, se reportaron 8 casos de SEPR. Dos de los ocho casos no tuvieron una confirmación radiológica a través de RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se ha reportado proteinuria entre el 0,7% y el 54,7% de pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió entre la presencia transitoria de trazas de proteinuria clínicamente asintomática a síndrome nefrótico; la mayoría de los casos de proteinuria fueron de Grado 1 (NCI-CTCAE v.3). Se reportó proteinuria de Grado 3 en hasta el 8,1% de los pacientes tratados. Se observó proteinuria de Grado 4 (síndrome nefrótico) en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Se recomienda realizar pruebas de proteinuria antes de iniciar el tratamiento con MVASI.

En la mayoría de los ensayos clínicos, niveles de proteína en la orina de ≥ 2 g/24 h desencadenaron la discontinuación del tratamiento con bevacizumab hasta la recuperación a < 2 g/24 h.

Hemorragia

En los ensayos clínicos realizados en los pacientes de todas las indicaciones la incidencia global de los eventos de sangrado de Grado 3-5 NCI-CTCAE v.3 osciló entre el 0,4% y el 6,9% de los pacientes tratados con bevacizumab, en comparación con el 4,5% de los pacientes en el grupo de control tratado con quimioterapia.

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos de sangrado de Grado 3-5 en hasta el 8,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 4,6% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán únicamente.

Los eventos hemorrágicos que se observaron en los ensayos clínicos fueron principalmente hemorragias asociadas al tumor (véase a continuación) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej., epistaxis).

Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva en los ensayos clínicos realizados en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). Los factores de riesgo potenciales incluyeron histología celular escamosa, tratamiento con sustancias antiirreumáticas/antiinflamatorias, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, antecedentes médicos de aterosclerosis, localización central del tumor y cavitación tumoral antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que presentaron una correlación estadísticamente significativa con el sangrado fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología celular escamosa. Los pacientes con CPNM de histología celular escamosa conocida o histología celular escamosa predominante se excluyeron de los ensayos clínicos posteriores en fase III, mientras que se incluyeron los pacientes con histología tumoral desconocida.

En pacientes con CPNM sin histología predominantemente escamosa, se observaron reacciones de todos los Grados con una frecuencia de hasta el 9,3% cuando se trataron con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 5% de pacientes tratados únicamente con quimioterapia. Las reacciones de Grado 3-5 se observaron en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con < 1% en los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE v.3). Se puede presentar hemorragia pulmonar/hemoptisis mayor o masiva de forma súbita y hasta dos terceras partes de los casos graves dan como resultado un desenlace mortal.

Se han reportado hemorragias gastrointestinales, como sangrado rectal y melenas, en los pacientes con carcinoma colorrectal, valoradas como hemorragias asociadas al tumor.

Se han observado casos poco frecuentes de hemorragia asociada al tumor en otro tipo de tumores y lugares que incluyen casos de sangrado del sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (véase la sección 4.4).

La incidencia de sangrado en el SNC en pacientes con metástasis no tratada del SNC que reciben bevacizumab no se evaluó de forma prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados. En un análisis retrospectivo exploratorio de los datos de 13 estudios aleatorizados realizados en pacientes con diversos tipos de tumores, 3 de 91 pacientes (3,3%) tratados con bevacizumab y con metástasis cerebrales sufrieron sangrado del SNC (Grado 4 en todos los casos) en comparación con 1 caso (de Grado 5) de 96 pacientes (1%) no expuestos a bevacizumab. En dos estudios secundarios en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron cerca de 800 pacientes), se reportó un caso de hemorragia del SNC de Grado 2 en 83 individuos tratados con bevacizumab (1,2%) en el momento del análisis preliminar de seguridad (NCI-CTCAE v.3).

En todos los ensayos clínicos se observó hemorragia mucocutánea en hasta el 50% de los pacientes tratados con bevacizumab. Los eventos más frecuentes fueron epistaxis de Grado 1 NCI-CTCAE v.3 de menos de 5 minutos de duración, que se resolvió sin intervención médica y no requirió ningún cambio en el esquema del tratamiento con bevacizumab. Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hemorragia mucocutánea menor (p.ej., epistaxis) puede depender de la dosis.

También se presentaron eventos poco frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras ubicaciones, como sangrado gingival o sangrado vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial: Se observó un aumento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, ataque isquémico transitorio y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En ensayos clínicos, la incidencia global de eventos tromboembólicos arteriales alcanzó el 3,8% en los grupos de tratamiento con bevacizumab en comparación con el 2,1% en los grupos de control tratados con quimioterapia. Se reportó un desenlace mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,7% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,5% de pacientes tratados con quimioterapia sola. Se reportó infarto de miocardio en hasta el 1,4% de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con el 0,7% de pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evaluó el tratamiento con bevacizumab en combinación con 5-fluorouracilo/ácido folínico fueron incluidos pacientes con carcinoma

colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este estudio se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes en comparación con el 5,8% (6/104) del grupo de control tratado con quimioterapia.

Tromboembolismo venoso:

La incidencia de eventos tromboembólicos venosos en los ensayos clínicos fue similar en pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos tratados únicamente con quimioterapia de control. Los eventos tromboembólicos venosos incluyen trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes de todas las indicaciones, la incidencia global de los eventos tromboembólicos venosos osciló entre el 2,8% y el 17,3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con los grupos de control, en los que la incidencia varió entre 3,2% y el 15,6%.

Se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con quimioterapia únicamente en donde la incidencia alcanzó el 4,9% (en todas las indicaciones, excluyendo el carcinoma cervical persistente, recurrente, o metastásico).

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron eventos tromboembólicos venosos de Grado 3-5 en hasta el 15,6% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino en comparación con el 7,0% de los pacientes tratados con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que experimentaron un evento tromboembólico venoso pueden tener un mayor riesgo de recurrencia si se tratan con bevacizumab en combinación con quimioterapia en comparación con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observaron casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas a la fecha, pero se presentó predominantemente en los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm). En cuatro estudios de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico se reportó ICC de Grado 3 (NCI-CTCAE v.3) o superior en hasta el 3,5% de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,9% en los grupos de control. En un estudio realizado en pacientes tratados con antraciclina y bevacizumab, las incidencias de ICC de Grado 3 o superior en los respectivos grupos de tratamiento y de control

fueron similares a las reportadas en otros estudios en pacientes con cáncer de mama metastásico: 2,9% en el grupo de tratamiento con antraciclinas + bevacizumab y 0% en el grupo con antraciclinas + placebo. Además, en este estudio las incidencias de ICC de todos los Grados fueron similares entre los grupos de antraciclinas + bevacizumab (6,2%) y antraciclinas + placebo (6,0%).

La mayoría de pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos clínicos de CMM mostraron mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda después del tratamiento médico apropiado.

En la mayoría de ensayos clínicos de bevacizumab, se excluyeron los pacientes con ICC preexistente II-IV NYHA (New York Heart Association) y, por lo tanto, no hay información disponible del riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o radiación previa de la pared torácica pueden ser posibles factores de riesgo para el desarrollo de ICC.

Se observó un aumento en la incidencia de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células grandes B cuando se trataron con bevacizumab y tenían una dosis acumulada de doxorubicina mayor a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab. Mientras que la incidencia del ICC fue, en los dos grupos, superior a la que se observó anteriormente en el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue superior en el grupo de R-CHOP más bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debe considerar una vigilancia clínica estricta con valoraciones cardíacas adecuadas en los pacientes expuestos a dosis acumuladas de doxorubicina mayores a 300 mg/m² cuando se tratan en combinación con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión

En algunos ensayos clínicos se reportaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con más frecuencia en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es común (hasta el 5% en pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

En un ensayo clínico realizado en pacientes con carcinoma cervical persistente, recurrente o metastásico, se reportaron infecciones de Grado 3-5 en hasta el 24% de pacientes tratados con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán en comparación con hasta el 13% de los pacientes tratados con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En un estudio de fase III de bevacizumab como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma de colon, la incidencia de casos nuevos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 meses o más, concentración de FSH $\geq$ 30 mUI/mL y una prueba de embarazo de β -HCG sérica negativa, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas. Los nuevos casos de insuficiencia ovárica se reportaron en el 2,6% de los pacientes en el grupo mFOLFOX-6 en comparación con el 39% en el grupo mFOLFOX-6 + bevacizumab. Después de la suspensión del tratamiento con bevacizumab, la insuficiencia ovárica se recuperó en un 86,2% de las mujeres evaluadas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab sobre la fertilidad.

Anormalidades de las pruebas de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de leucocitos y la presencia de proteína en orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En todos los ensayos clínicos, se presentaron las siguientes anomalías de laboratorio de Grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) en los pacientes tratados con bevacizumab con una diferencia de al menos el 2% con respecto a los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipocalcemia, hiponatremia, disminución del recuento de leucocitos, aumento de la relación internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés).

Los ensayos clínicos mostraron que el aumento transitorio de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5-1,9 veces el nivel inicial), con y sin proteinuria, se asocia con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina sérica no se asoció con una incidencia mayor de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad > 65 años se asoció con un aumento del riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos arteriales, incluyendo los accidentes cerebrovasculares (ACVs), los ataques isquémicos transitorios (AITs) y los infartos de miocardio (IMs). Otros eventos que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes mayores de 65 años son leucopenia y trombocitopenia de Grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y todos los Grados de neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga en comparación con los pacientes de ≤ 65 años tratados con bevacizumab. En un ensayo clínico, la incidencia de la hipertensión de Grado ≥ 3 fue dos veces mayor en pacientes > 65 años que en el grupo de menor edad.

(< 65 años). En un estudio de pacientes con cáncer ovárico recurrente y resistente al platino también se reportaron alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y se presentaron a una tasa de por lo menos 5% mayor en el grupo CT + BV para los pacientes tratados con bevacizumab $\geq$ 65 años en comparación con pacientes tratados con bevacizumab < 65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones de cicatrización de heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia en pacientes de edad avanzada (> 65 años) tratados con bevacizumab en comparación con aquellos $\leq$ 65 años.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad.

En un estudio de bevacizumab con el estándar actual de cuidado en el rabdomiosarcomametástasico y el sarcoma de tejido blando no rabdomiosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable al observado en los adultos tratados con bevacizumab.

MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. En la literatura médica publicada, se han reportado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab

Experiencia posterior a la comercialización

Tabla 3: Reacciones adversas reportadas en la vigilancia posterior a la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrotizante, por lo general, secundaria a complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas (rara) (véase también la sección 4.4)
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la infusión (desconocida); con las siguientes posibles co-manifestaciones: disnea/dificultad para respirar, eritema/enrojecimiento/sarpullido, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor en el pecho, rigidez y náuseas/vómito (véase también la sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la infusión</i> mencionadas anteriormente)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (véase también la sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) (rara) (véase la sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que se puede manifestar clínicamente con proteinuria (desconocida) con o sin uso concomitante de sunitinib. Para consultar mayor información sobre <i>Proteinuria</i> véase la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino	Perforación del tabique nasal (desconocida) Hipertensión pulmonar (desconocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (desconocida)
Trastornos hepatobiliares	Perforación de la vesícula biliar (desconocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han reportado casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría se presentaron en pacientes con factores de riesgo identificados de ONM, en especial, exposición a bifosfonatos intravenosos y/o un antecedente de enfermedad dental que requiere procedimientos dentales invasivos (véase también la sección 4.4) Se observaron casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (véase la sección 4.8, Población pediátrica)

Clasificación por órganos y sistemas (COS)	Reacciones (frecuencia*)
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se observaron casos de anomalías fetales en mujeres tratadas únicamente con bevacizumab o en combinación con quimioterapias embriotóxicas conocidas (véase la sección 4.6)

* Si se especifica, la frecuencia se ha derivado de datos de ensayos clínicos.

Reporte de presuntas reacciones adversas

Es importante reportar las presuntas reacciones adversas al medicamento después de su aprobación de comercialización. Esto permite una vigilancia continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Efecto de los medicamentos antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

No se observó una interacción clínicamente significativa de la administración simultánea de quimioterapia en la farmacocinética de bevacizumab con base en los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales. No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en la depuración de bevacizumab entre los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia en comparación con aquellos

tratados con bevacizumab e interferón alfa-2a, erlotinib o quimioterapia (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros medicamentos antineoplásicos.

No se observó una interacción clínicamente significativa de bevacizumab en la farmacocinética de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (con base en la medición de platino libre y platino total) y cisplatino. No se pueden deducir conclusiones sobre el impacto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Tratamiento con bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos en pacientes con carcinoma renal metastásico se reportó anemia hemolítica microangiopática (MAHA, por sus siglas en inglés) en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

MAHA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de eritrocitos, anemia, y trombocitopenia. Además, en algunos de estos pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), aumento de la creatinina y síntomas neurológicos. Todos estos hallazgos se revirtieron con la discontinuación de bevacizumab y maleato de sunitinib.

Combinación con terapias basadas en platino o taxanos

Se observó un aumento de la tasa de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunas muertes) principalmente en los pacientes tratados con platino o taxanos para CPNM.

Radioterapia

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales contra EGFR y esquemas de quimioterapia con bevacizumab

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR no se deben administrar junto con esquemas de quimioterapia con bevacizumab para el tratamiento del CCRm. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados de fase III en pacientes con CCRm sugieren que el uso de los anticuerpos monoclonales contra EGFR, panitumumab y cetuximab, en combinación con bevacizumab más quimioterapia se asocia con una disminución de la supervivencia libre de progresión (SLP) y/o la supervivencia.

global (SG) y con un aumento de la toxicidad en comparación con bevacizumab en combinación con quimioterapia únicamente.

Vía de Administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo Etario:

MVASI se debe administrar bajo la supervisión de un médico capacitado en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRM)

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia con platino

MVASI se administra en combinación con la quimioterapia con platino hasta por 6 ciclos de tratamiento y luego MVASI como único agente hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de MVASI es 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

El beneficio clínico en pacientes con CPNM se ha demostrado con las dosis de 7,5 mg/kg y 15 mg/kg

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras del gen EGFR en combinación con erlotinib.

La prueba de la mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR (por sus siglas en inglés) se debe realizar antes de iniciar el tratamiento con MVASI y erlotinib en combinación. Es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de MVASI con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con MVASI y erlotinib continúe hasta la progresión de la enfermedad.

Para consultar la posología y el modo de administración de erlotinib, remítase a la información de prescripción completa de erlotinib.

Cáncer renal avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta la toxicidad inaceptable.

Glioblastoma

La dosis recomendada de MVASI es de 10 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 2 semanas o 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa. Se recomienda que el tratamiento con MVASI continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario

MVASI se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel hasta por 6 ciclos de tratamiento, seguido por el uso continuo de MVASI administrado como medicamento único hasta la progresión de la enfermedad o por un máximo de 15 meses o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Carcinoma de cuello uterino

MVASI se administra en combinación con uno de los siguientes esquemas de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de MVASI es 15 mg/kg del peso corporal administrado una vez cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Se recomienda que el tratamiento continúe hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de la tercera edad: No es necesario ajustar la dosis en los ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años de edad. MVASI no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años de edad. No existe una indicación de uso pertinente de bevacizumab en la población pediátrica y no se puede hacer ninguna recomendación sobre su posología.

Modo de administración

La dosis inicial se debe administrar durante 90 minutos en infusión intravenosa. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda infusión se puede administrar durante 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera bien, todas las infusiones posteriores se pueden administrar durante 30 minutos.

No se debe administrar en inyección rápida intravenosa o bolo intravenoso.

No se recomienda reducir la dosis en caso de presentarse reacciones adversas. De ser necesario, el tratamiento debe suspenderse permanente o temporalmente.

Precauciones que se deben tomar antes de la manipulación o administración del medicamento

La sección 6.4 contiene las instrucciones de dilución del medicamento antes de su administración. Las infusiones de MVASI no se deben administrar o mezclar con soluciones de glucosa. Este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos excepto los mencionados.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Solicitud:

El interesado solicita ante la Sala Especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia, con el fin de continuar con la aprobación del registro sanitario:

- Evaluación Farmacológica del medicamento biotecnológico
- Aprobación de inserto para paciente Versión 1 de Febrero de 2017 (Folio 2073)
- Aprobación Información para Prescribir Versión 1 de Febrero de 2017 (Folio 2073)

Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar datos de sobrevida global o sobrevida global estimada del estudio fase III ABP215, con el propósito de permitir un análisis más robusto por parte de la Sala.

En cuanto al Plan de Gestión del Riesgo se considera que el interesado debe:

-Allegar medidas educativas para los profesionales de la salud y programa de seguimiento a pacientes para monitorización de los riesgos identificados y potenciales

-El PSUR/PBRER debe ser allegado en los tiempos establecidos por normas ICH, en la etapa post-comercialización, de ser aprobado el producto en el país.

**3.2.2.9. IXIMAB 100 mg / 10 mL SOLUCIÓN INYECTABLE
IXIMAB 500 mg / 50 mL SOLUCIÓN INYECTABLE**

Expediente : 20110984
Radicado : 2016080942 / 2017018839
Fecha : 14/02/2017
Interesado : Laboratorios Legrand S.A
Fabricante : Reliance Life Sciences PVT. LTD

Composición:

Cada vial por 10 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 100 mg.
Cada vial por 50 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin (LNH):

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.

-Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

-Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.

-En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Artritis Reumatoidea:

-En asociación con metotrexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

Vasculitis Activa:

-Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

IXIMAB® (Rituximab) presenta las siguientes contraindicaciones:

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

Pacientes con infecciones graves y activas.

Pacientes con un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes precauciones:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP): Se debe tener presente que el Rituximab presenta riesgo potencial de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se han reportado casos raros de muerte por LMP asociados al uso de Rituximab. Se recomienda que los pacientes sean monitorizados con el propósito de detectar signos o síntomas neurológicos sospechosos de LMP. En caso de tener sospecha al respecto, se recomienda suspender la administración de Rituximab, hasta tanto no se descarte esta posibilidad. Si se considera pertinente, se recomienda en estos casos consultar o apoyarse en la valoración por un especialista en Neurología y exámenes complementarios, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste.

En caso de confirmarse el diagnóstico de LPM, se debe suspender el tratamiento con Rituximab en forma indefinida.

Reacción a la perfusión: Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$) como en los casos de leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas grave, el cual podría manifestarse con disnea grave, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. En estos pacientes, se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y se recomienda reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$). Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, falla renal aguda, incremento de la Lactato dehidrogenasa (LDH), falla respiratoria aguda e incluso muerte. La falla respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar (visibles los Rx de Tórax). El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un mayor riesgo. En aquellos pacientes. En caso de presentarse el síndrome, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente e instaurar el tratamiento sintomático correspondiente. Se debe tener en cuenta que en ocasiones luego de la mejoría inicial, podría una recidiva, por lo cual se recomienda continuar con la monitorización. Una vez se resuelve, de forma infrecuente se repite en un tratamiento posterior.

Por otra parte, se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles al suspender la administración de Rituximab y la administración de tratamientos de soporte con un fármaco antipirético, un antihistamínico, y otras medidas de soporte como oxígeno, solución salina intravenosa y/o broncodilatadores, y/o glucocorticoides.

Se debe tener presente que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab. Se recomienda un manejo similar a lo anteriormente mencionado, incluyendo la posibilidad de emplear adrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides y otras medidas de soporte. Además de lo anotado, también se han reportado casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda, cuyo enfoque y manejo deberá ser acorde a cada caso. Debido a que el Rituximab podría ocasionar hipotensión asociada a la infusión, se recomienda considerar suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

Trastornos cardiacos: Se han reportado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas incluyendo aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio. Por lo anterior, los pacientes con antecedentes o enfermedad actual cardiaca deben ser estrechamente vigilados.

Infecciones: Dado el mecanismo de acción de Rituximab y su efecto sobre las células B, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de infección. Se han reportado casos de infecciones graves, incluyendo casos de muerte. Se contraindica la administración de Rituximab en pacientes con infección activa grave: algunos ejemplos son, tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas y en general, pacientes con inmunodeficiencia grave.

Infecciones Hepatitis B: Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace mortal. Se recomienda entonces realizar pruebas para detección de hepatitis B (VHB-Virus de Hepatitis B) y, en aquellos pacientes portadores de hepatitis B o en aquellos con antecedentes de hepatitis B, se recomienda una vigilancia estrecha, incluyendo exámenes de laboratorio periódicos.

Neutropenia tardía: Dado el riesgo de neutropenia, se recomienda realizar medición periódica del nivel de neutrófilos, hasta al menos 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Reacciones de la piel: Se han reportado reacciones adversas en piel, incluyendo casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas de ellas con desenlace mortal.

Vacunación: Se recomienda verificar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab y en caso de requerirse, el esquema de vacunación debe ser completado al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

Uso concomitante y/o secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en Artritis Reumatoidea: No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes en relación a signos y síntomas de infección, en caso de utilizar terapias biológicas y/o fármacos modificadores de la enfermedad.

Neoplasias malignas: Se debe tener presente que los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes advertencias:

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de Rituximab de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se recomienda realizar una monitorización periódica de los pacientes y estar atento a signos o síntomas indicativos de LMP, especialmente en relación a aquellos que el paciente pudiera no advertir: por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos. Se recomienda aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, y posibles signos o síntomas de alarma sobre los cuales pudiera no ser consciente.

Reacción a la perfusión: Debido a que los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$, como en los casos de leucemia linfática crónica), podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas grave e incluso asociarse con un síndrome de lisis tumoral (u otras reacciones adversas asociadas a la perfusión), se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$).

Reacciones adversas:

Iximab® (Rituximab) puede ocasionar los siguientes Eventos Adversos:

Los eventos adversos graves asociados con la administración del medicamento son:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral). Algunos signos y/o síntomas que pueden presentarse son: hipertensión o hipotensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico generalizado, eritema, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, anafilaxis, reacción anafilactoide.

• Infecciones.

• Eventos cardiovasculares.

- Otros eventos adversos graves, incluyendo reactivación de la hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- 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 $< 1/1000$
- Muy raras: $< 1/10.000$.

Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas y/o virales. Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B, gastroenteritis. Raras: Infecciones virales graves, pneumocystis jiroveci. Muy raras: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), reactivación de hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema inmunológico: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidad. Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía. Raras: anafilaxis. Muy raras: aumento transitorio en los niveles séricos de IgM, Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía, trombocitopenia grave.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo, ansiedad, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad. Frecuentes: migraña, parestesias, mareos. Poco frecuentes: Disgeusia. Muy raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida o alteración de otros sentidos no mencionados.

Trastornos oculares: Frecuentes: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis. Muy raras: Pérdida grave de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: tinnitus, dolor de oído. Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión, infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardíacos. Poco frecuentes: fallo ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: Acontecimientos cardíacos graves. Muy raros: Insuficiencia cardíaca, vasculitis, incluyendo vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios y mediastínicos: Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy raras: Insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta, diarrea, reflujo, úlceras en la boca. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel. Muy raros: reacciones graves de la piel, Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios: Muy raros: Insuficiencia renal.

Otros eventos adversos: Muy frecuentes: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. Poco frecuentes: Dolor en el lugar de la aplicación.

Dosificación y grupo etario:

Iximab® (Rituximab) debe ser administrado por un médico con experiencia y bajo supervisión estrecha, en un sitio que disponga de los elementos y el equipo completo para una reanimación

Iximab® (Rituximab) puede administrarse por vía subcutánea (SC), durante aproximadamente 5 minutos, o por vía intravenosa (IV) en infusión lenta.

Para infusión intravenosa, se recomienda la siguiente pauta de administración: En la primera perfusión, se recomienda una velocidad de infusión de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h; para la segunda infusión, la velocidad inicial es de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Para la vía subcutánea, se recomienda la pared abdominal y cada aplicación debe ser en un sitio diferente, en áreas en donde la piel no esté enrojecida, con equimosis, sensible, dura, ni en áreas donde haya lunares o cicatrices. Se recomienda administrar premedicación con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración, IV/SC.

También se recomienda la premedicación con glucocorticoides cuando se administre con un esquema de quimioterapia que incluya corticoides.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma folicular):

Como terapia de inducción y en forma combinada con quimioterapia, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide, si procede.

Como terapia de mantenimiento y en Linfoma Folicular previamente no tratado y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses, iniciando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción. En Linfoma Folicular en recaída o refractario y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses, iniciando tres meses después de la última dosis de la terapia de inducción. La terapia de mantenimiento se recomienda administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta máximo 2 años.

Como Monoterapia y en pacientes con Linfoma Folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, la dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes:) Se recomienda en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide.

Leucemia Linfocítica Crónica: La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. Se recomiendan algunas medidas de profilaxis tales como una adecuada hidratación, uricostáticos 48 horas antes y en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos > 25 x 10⁹/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa antes de la infusión.

Artritis Reumatoidea: Se recomienda administrar 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida posteriormente de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La respuesta clínica usualmente se alcanza entre las semanas 16 y 24, por lo cual la necesidad de ciclos de tratamiento adicional debe evaluarse en ese momento.

Vasculitis Activa - Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica: La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas. Además de la profilaxis recomendada con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina), antes de cada infusión/administración, IV/SC, también se recomienda la premedicación con metilprednisolona 1.000 mg/día vía intravenosa entre 1 y 3 días antes, siendo la última dosis el mismo día previo a la infusión de Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa; Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014649, emitido mediante Acta No. 25 de 2016 numeral 3.1.3.6, en el sentido de allegar el plan de gestión del riesgo que permitirá hacer un seguimiento poscomercialización del

producto incluyendo lo relacionado con inmunogenicidad con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01-2016
- Información para prescribir versión 01-2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y teniendo en cuenta la información presentada originalmente incluidos caracterización fisicoquímica y molecular utilizando técnicas de última generación, estudios preclínicos y clínicos incluyendo los riesgos de inmunogenicidad y otros aspectos toxicológicos que permiten concluir sobre la seguridad y eficacia del producto y que adicionalmente responde satisfactoriamente al Acta No. 25 de 2016, numeral 3.1.3.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Cada vial por 10 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 100 mg.
Cada vial por 50 mL de Solución Inyectable contiene Rituximab 500 mg.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Linfoma No Hodgkin (LNH):

- Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con LNH de células B indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia.
- En combinación con CHOP para tratamiento de pacientes con linfomas de células B grandes.
- Tratamiento de primera línea en pacientes con Linfoma No Hodgkin indolente de células B, en combinación con quimioterapia a base de CVP.
- Terapia de mantenimiento en LNH folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Leucemia Linfocítica Crónica (LLC):

- Tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en asociación con quimioterapia.
- En asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (LLC) recidivante o refractaria.

Artritis Reumatoidea:

-En asociación con metrotexate en el tratamiento de Artritis Reumatoidea activa.

Vasculitis Activa:

-Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a ANCA (Anticuerpos Anticitoplasma de los Neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Contraindicaciones:

IXIMAB® (Rituximab) presenta las siguientes contraindicaciones:

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

Pacientes con infecciones graves y activas.

Pacientes con un estado inmunocomprometido grave.

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes precauciones:

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP): Se debe tener presente que el Rituximab presenta riesgo potencial de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se han reportado casos raros de muerte por LMP asociados al uso de Rituximab. Se recomienda que los pacientes sean monitorizados con el propósito de detectar signos o síntomas neurológicos sospechosos de LMP. En caso de tener sospecha al respecto, se recomienda suspender la administración de Rituximab, hasta tanto no se descarte esta posibilidad. Si se considera pertinente, se recomienda en estos casos consultar o apoyarse en la valoración por un especialista en Neurología y exámenes complementarios, incluyendo resonancia magnética preferiblemente con contraste. En caso de confirmarse el diagnóstico de LPM, se debe suspender el tratamiento con Rituximab en forma indefinida.

Reacción a la perfusión: Los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$) como en los casos de leucemia linfática crónica (LLC), que pueden tener un mayor riesgo de desarrollar un síndrome de liberación de citoquinas grave, el cual podría manifestarse con disnea grave, broncoespasmo, hipoxia, fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. En estos pacientes, se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la

primera perfusión y se recomienda reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$). Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, falla renal aguda, incremento de la Lactato dehidrogenasa (LDH), falla respiratoria aguda e incluso muerte. La falla respiratoria aguda puede estar acompañada de infiltración intersticial o edema pulmonar (visibles los Rx de Tórax). El síndrome se manifiesta frecuentemente dentro de la primera o segunda hora después de iniciar la primera perfusión. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar, pueden tener un mayor riesgo. En aquellos pacientes. En caso de presentarse el síndrome, se debe interrumpir la perfusión inmediatamente e instaurar el tratamiento sintomático correspondiente. Se debe tener en cuenta que en ocasiones luego de la mejoría inicial, podría una recidiva, por lo cual se recomienda continuar con la monitorización. Una vez se resuelve, de forma infrecuente se repite en un tratamiento posterior.

Por otra parte, se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión (incluyendo hipotensión y broncoespasmo en el 10 % de los pacientes). Generalmente, estos síntomas son reversibles al suspender la administración de Rituximab y la administración de tratamientos de soporte con un fármaco antipirético, un antihistamínico, y otras medidas de soporte como oxígeno, solución salina intravenosa y/o broncodilatadores, y/o glucocorticoides.

Se debe tener presente que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilácticas, después de la administración intravenosa de proteínas, incluyendo Rituximab. Se recomienda un manejo similar a lo anteriormente mencionado, incluyendo la posibilidad de emplear adrenalina, antihistamínicos, glucocorticoides y otras medidas de soporte. Además de lo anotado, también se han reportado casos de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda, cuyo enfoque y manejo deberá ser acorde a cada caso. Debido a que el Rituximab podría ocasionar hipotensión asociada a la infusión, se recomienda considerar suspender los tratamientos antihipertensivos 12 horas antes de dicha perfusión.

Trastornos cardiacos: Se han reportado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas incluyendo aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardiaca y/o infarto de miocardio. Por lo anterior, los pacientes con antecedentes o enfermedad actual cardiaca deben ser estrechamente vigilados.

Infecciones: Dado el mecanismo de acción de Rituximab y su efecto sobre las células B, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de infección. Se han reportado casos de infecciones graves, incluyendo casos de muerte. Se contraindica la administración de Rituximab en pacientes con infección activa grave: algunos ejemplos son, tuberculosis, sepsis, infecciones oportunistas y en general, pacientes con inmunodeficiencia grave.

Infecciones Hepatitis B: Se han reportado casos de reactivación de hepatitis B, algunos con desenlace mortal. Se recomienda entonces realizar pruebas para detección de hepatitis B (VHB-Virus de Hepatitis B) y, en aquellos pacientes portadores de hepatitis B o en aquellos con antecedentes de hepatitis B, se recomienda una vigilancia estrecha, incluyendo exámenes de laboratorio periódicos.

Neutropenia tardía: Dado el riesgo de neutropenia, se recomienda realizar medición periódica del nivel de neutrófilos, hasta al menos 6 meses luego de finalizado el tratamiento.

Reacciones de la piel: Se han reportado reacciones adversas en piel, incluyendo casos de reacciones cutáneas graves tales como Necrosis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) y Síndrome de Stevens-Johnson, algunas de ellas con desenlace mortal.

Vacunación: Se recomienda verificar el estado de vacunación de los pacientes antes de iniciar el tratamiento con Rituximab y en caso de requerirse, el esquema de vacunación debe ser completado al menos 4 semanas antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con Rituximab o mientras haya depleción de células B periféricas.

Uso concomitante y/o secuencial con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad en Artritis Reumatoidea: No está recomendado el uso concomitante de Rituximab y otros tratamientos antirreumáticos distintos a los incluidos en la indicación y la posología de Artritis Reumatoidea. Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes en relación a signos y síntomas de infección, en caso de utilizar terapias biológicas y/o fármacos modificadores de la enfermedad.

Neoplasias malignas: Se debe tener presente que los fármacos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Advertencias:

Iximab® (Rituximab) tiene las siguientes advertencias:

Los pacientes deben ser advertidos sobre el riesgo potencial de Rituximab de ocasionar infecciones, incluyendo Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP). Se recomienda realizar una monitorización periódica de los pacientes y estar atento a signos o síntomas indicativos de LMP, especialmente en relación a aquellos que el paciente pudiera no advertir: por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos. Se recomienda aconsejar al paciente que informe a su pareja o a la persona que le cuide, acerca de su tratamiento, y posibles signos o síntomas de alarma sobre los cuales pudiera no ser consiente.

Reacción a la perfusión: Debido a que los pacientes con gran masa tumoral o con un elevado número de células tumorales circulantes ($\geq 25 \times 10^9/L$, como en los casos de leucemia linfática crónica), podrían tener un mayor riesgo de desarrollar síndrome de liberación de citoquinas grave e incluso asociarse con un síndrome de lisis tumoral (u otras reacciones adversas asociadas a la perfusión), se recomienda realizar monitorización muy estrecha, especialmente, durante la primera perfusión y reducir la velocidad de la primera perfusión o un fraccionamiento de la dosis durante más de dos días en el primer ciclo y/o en algún ciclo posterior (si el recuento de linfocitos es aún $>25 \times 10^9/L$).

Reacciones adversas:

Iximab® (Rituximab) puede ocasionar los siguientes Eventos Adversos:

Los eventos adversos graves asociados con la administración del medicamento son:

- Reacciones relacionadas con la infusión (incluyendo Síndrome de liberación de citoquinas, Síndrome de lisis tumoral). Algunos signos y/o síntomas que pueden presentarse son: hipertensión o hipotensión, náuseas, erupción, fiebre, prurito, urticaria, irritación de garganta, con sensación de sofoco, rinitis, rigidez, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico generalizado, eritema, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, anafilaxis, reacción anafilactoide.
- Infecciones.
- Eventos cardiovasculares.
- Otros eventos adversos graves, incluyendo reactivación de la hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Otros eventos adversos que pueden presentarse son:

Las frecuencias se definen de la siguiente manera:

- **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 $< 1/1000$
- **Muy raras:** $< 1/10.000$.

Infecciones: Muy frecuentes: infecciones bacterianas y/o virales. Frecuentes: Sepsis, neumonía, infección febril, herpes zoster, infección del tracto respiratorio, infección por hongos, infecciones de etiología desconocida, bronquitis aguda, sinusitis, hepatitis B, gastroenteritis. Raras: Infecciones virales graves, pneumocystis jiroveci. Muy raras: leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), reactivación de hepatitis B.

Trastornos de la sangre y del sistema inmunológico: Muy frecuentes: neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, trombocitopenia, reacciones relacionadas con la perfusión, angioedema. Frecuentes: anemia, pancitopenia, granulocitopenia, hipersensibilidad. Poco frecuentes: Trastornos en la coagulación, anemia aplásica, anemia hemolítica, linfadenopatía. Raras: anafilaxis. Muy raras: aumento transitorio en los niveles séricos de IgM, Síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquinas, enfermedad del suero. Frecuencia no conocida: neutropenia tardía, trombocitopenia grave.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Frecuentes: hiperglucemia, pérdida de peso, edema periférico, edema facial, aumento de LDH, hipocalcemia, hipercolesterolemia.

Trastornos psiquiátricos: Poco frecuentes: Depresión, nerviosismo, ansiedad, insomnio.

Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Cefalea, parestesia, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, vértigos, ansiedad. Frecuentes: migraña, parestesias, mareos. Poco frecuentes: Disgeusia. Muy raras: neuropatía periférica con parálisis del nervio facial. Frecuencia no conocida: neuropatía craneal, pérdida o alteración de otros sentidos no mencionados.

Trastornos oculares: Frecuentes: trastornos del lagrimeo, conjuntivitis. Muy raras: Pérdida grave de la visión.

Trastornos del oído y del laberinto: Frecuentes: tinnitus, dolor de oído. Frecuencia no conocida: Pérdida de audición.

Trastornos cardiovasculares: Frecuentes: hipertensión, hipotensión ortostática, hipotensión, infarto de miocardio, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia, trastornos cardiacos. Poco frecuentes: fallo ventrículo izquierdo, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular, angina, isquemia miocárdica, bradicardia. Raras: Acontecimientos cardiacos graves. Muy raras: Insuficiencia cardiaca, vasculitis, incluyendo vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos respiratorios y mediastínicos: Frecuentes: broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, aumento de tos, rinitis. Poco frecuentes: asma, bronquiolitis obliterante, alteración pulmonar, hipoxia. Raras: afección pulmonar intersticial. Muy raras: Insuficiencia respiratoria. Frecuencia no conocida: Infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Muy frecuentes: náuseas. Frecuentes: vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta, diarrea, reflujo, úlceras en la boca. Poco frecuentes: aumento abdominal. Muy raras: perforación gastrointestinal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Muy frecuentes: prurito, erupción, alopecia. Frecuentes: urticaria, sudación, sudores nocturnos, trastornos de la piel. Muy raras: reacciones graves de la piel, Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell).

Trastornos musculoesqueléticos: Frecuentes: hipertonía, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor.

Trastornos renales y urinarios: Muy raras: Insuficiencia renal.

Otros eventos adversos: Muy frecuentes: fiebre, escalofrío, astenia, cefalea. Frecuentes: dolor del tumor, rubefacción, malestar general, síndrome catarral, fatiga, temblores, insuficiencia multiorgánica. Poco frecuentes: Dolor en el lugar de la aplicación.

Dosificación y grupo etario:

Iximab® (Rituximab) debe ser administrado por un médico con experiencia y bajo supervisión estrecha, en un sitio que disponga de los elementos y el equipo completo para una reanimación

Iximab® (Rituximab) puede administrarse por vía subcutánea (SC), durante aproximadamente 5 minutos, o por vía intravenosa (IV) en infusión lenta.

Para infusión intravenosa, se recomienda la siguiente pauta de administración: En la primera perfusión, se recomienda una velocidad de infusión de 50 mg/h, y después de los primeros 30 minutos se puede aumentar, en incrementos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h; para la segunda infusión, la velocidad inicial es de 100 mg/h, y aumentar, en incrementos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Para la vía subcutánea, se recomienda la pared abdominal y cada aplicación debe ser en un sitio diferente, en áreas en donde la piel no esté enrojecida, con equimosis, sensible, dura, ni en áreas donde haya lunares o cicatrices. Se recomienda administrar premedicación con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina) antes de cada infusión/administración, IV/SC.

También se recomienda la premedicación con glucocorticoides cuando se administre con un esquema de quimioterapia que incluya corticoides.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma folicular):

Como terapia de inducción y en forma combinada con quimioterapia, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide, si procede.

Como terapia de mantenimiento y en Linfoma Folicular previamente no tratado y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 2 meses, iniciando dos meses después de la última dosis de la terapia de inducción. En Linfoma Folicular en recaída o refractario y que haya respondido a la terapia de inducción, se recomienda una dosis de 375mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses, iniciando tres meses después de la última dosis de la terapia de inducción. La terapia de mantenimiento se recomienda administrar hasta la progresión de la enfermedad o hasta máximo 2 años.

Como Monoterapia y en pacientes con Linfoma Folicular estadio III-IV que sean quimiorresistentes o estén en su segunda o subsiguientes recidivas tras quimioterapia, la dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas.

Linfoma no-Hodgkin (Linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes:) Se recomienda en combinación con quimioterapia CHOP. La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal por ciclo, hasta por 8 ciclos. Se recomienda administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia, luego de la administración del corticoide.

Leucemia Linfocítica Crónica: La dosis recomendada es de 375 mg/m² de superficie corporal administrada el día 0 del primer ciclo de tratamiento seguido de 500 mg/m² de superficie corporal administrada el día 1 de los siguientes ciclos hasta llegar a 6 ciclos en total. Se recomiendan algunas medidas de profilaxis tales como una adecuada hidratación, uricostáticos 48 horas antes y en aquellos pacientes con recuentos de linfocitos > 25 x 10⁹/L se recomienda administrar 100 mg de prednisona/prednisolona intravenosa antes de la infusión.

Artritis Reumatoidea: Se recomienda administrar 1000 mg en perfusión intravenosa, seguida posteriormente de una segunda perfusión intravenosa de 1000 mg. La respuesta clínica usualmente se alcanza entre las semanas 16 y 24, por lo cual la necesidad de ciclos de tratamiento adicional debe evaluarse en ese momento.

Vasculitis Activa - Granulomatosis con poliangéitis y poliangéitis microscópica: La dosis recomendada es de 375mg/m² de superficie corporal una vez por semana, por cuatro semanas. Además de la profilaxis recomendada con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina), antes de cada infusión/administración, IV/SC, también se recomienda la premedicación con metilprednisolona 1.000 mg/día vía intravenosa entre 1 y 3 días antes, siendo la última dosis el mismo día previo a la infusión de Rituximab.

Vía de Administración: Intravenosa; Subcutánea

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10- 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 01-2016 y la información para prescribir versión 01-2016.

Plan de gestión de riesgos: debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos incluyendo como riesgos potencial perforación gastrointestinal.

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

3.2.2.10. FIASP®

Expediente : 20125058
Radicado : 2017040496
Fecha : 24/03/2017
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S
Fabricante : Novo Nordisk A/S

Composición: Cada mL contiene 100U de Insulina asparta

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Tratamiento de diabetes mellitus en adultos

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

Precauciones y Advertencias: Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina.

Los pacientes, cuyo control de glucémico mejoro considerablemente, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia, y se les debe informar al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

El momento de hipoglucemia usualmente refleja el perfil de acción en el tiempo de la formulación de insulina administrada. Fiasp® tiene un perfil de acción claro, que ejerce un impacto en la regularidad de la hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinamia de Fiasp® es que si la hipoglucemia ocurre, se puede producir poco después de la inyección o la infusión, en comparación con otras insulinas prandiales.

Debido a que Fiasp® debe administrarse al inicio o después de una comida (dentro de los 20 minutos después de haber iniciado la comida), es relevante tener en cuenta el inicio rápido de acción para los pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico.

Las enfermedades renales y hepáticas, o aquellas que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, especialmente en los pacientes que requieren insulina, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética, trastornos que son potencialmente mortales.

Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)

El mal funcionamiento de la bomba o del equipo de infusión puede provocar un inicio rápido de hiperglucemia y cetosis. Es preciso identificar y corregir inmediatamente la causa de la hiperglucemia o la cetosis. Es posible que se requiera un tratamiento provisional con inyecciones subcutáneas.

Combinación de tiazolidinedionas e insulina

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas con insulina. Si se usa esta combinación, los pacientes deben ser evaluados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Inicio con insulina e intensificación del control glucémico

La intensificación o la mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un trastorno de la refracción ocular transitoria y reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética, la neuropatía periférica dolorosa aguda y el edema periférico.

Sin embargo, el control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía y neuropatía diabética.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos contra la insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiper- o hipoglucemia.

Clasificación por sistemas y órganos de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Manifestaciones alérgicas cutáneas	Lipodistrofia
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección o por la infusión	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Las manifestaciones alérgicas cutáneas reportadas con Fiasp® (1.5 % frente a 1.4 % para el comparador) incluyen eccema, erupción, erupción con prurito, urticaria y dermatitis.

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada con Fiasp® (que se manifestaron con erupciones cutáneas generalizadas y edema facial) fueron poco frecuentes (0.2% frente a 0.1% para el comparador). No se han reportado reacciones anafilácticas con Fiasp®. En general, las preparaciones de insulina pueden producir reacciones anafilácticas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la insulina misma o a sus excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.

Hipoglucemia

La hipoglucemia se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede provocar

pérdida del conocimiento o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso en la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Entre estos figuran: sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

Se informó lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia y la lipoatrofia) en el sitio de inyección o de infusión en los pacientes tratados con Fiasp® (0.2 % frente a 0 % en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de presentar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección o de infusión

Las reacciones en el sitio de inyección o de infusión (incluidas las erupciones, el enrojecimiento, la inflamación, los hematomas, y el prurito) se presentaron en los pacientes tratados con Fiasp® (1.0 % frente a 0.7 % en el comparador). Tales reacciones son habitualmente leves y transitorias, y desaparecen normalmente a lo largo de un tratamiento continuo

Reacciones adversas:

Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) presentadas en esta sección se consideran esperadas con este medicamento.

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se conocen algunos medicamentos que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos, sulfonamidas y agonistas del receptor de GLP-1.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Vía de administración: SC-Subcutánea, IV- Intravenoso

Dosificación y Grupo etario: Dosificación

Fiasp® es una insulina prandial, para administración por vía subcutánea al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después haber empezado la comida).

Además, Fiasp® puede ser usada en Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI) en bombas o administrada por vía intravenosa por profesionales de la salud.

La potencia de los análogos de insulina, incluido Fiasp®, se expresa en unidades. Una (1) unidad de Fiasp® corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana o a 1 unidad de otros análogos de insulina de acción rápida.

La dosis de Fiasp® es individual y se determina según las necesidades del paciente.

Terapia inyectable: Fiasp® debe administrarse al menos una vez al día en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. En el esquema de tratamiento basal-bolo, aproximadamente el 50 % de este requerimiento puede ser cubierto con Fiasp® y el restante con la insulina de acción intermedia o prolongada.

ISCI: Fiasp® se puede utilizar en bombas como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). En tal caso, Fiasp® cubrirá la necesidad de insulina en bolo (aproximadamente el 50 %) y la de insulina basal. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre y el ajuste de la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo.

El requerimiento diario total individual de insulina en adultos puede variar; y es usualmente entre las 0.5 y 1.0 unidades/kg/día.

El ajuste de las dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades.

concomitantes. En estas condiciones, los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar adecuadamente.

Iniciación

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Fiasp® para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin tratamiento previo con insulina, es aproximadamente del 50 % de la dosis total diaria de insulina y debe dividirse entre cada comida diaria. El resto de la dosis total diaria de insulina debe administrarse con una insulina de acción intermedia o de acción prolongada. Por regla general, se utilizan de 0.2 a 0.4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal para calcular la dosis inicial total diaria de insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin tratamiento previo con insulina.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada es de 4 unidades con una o con más comidas. El número de inyecciones y los ajustes posteriores dependerán de objetivo individual de glucemia.

Cambio desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio desde otra insulina prandial y en las primeras semanas después del cambio.

La conversión desde otra insulina prandial se puede realizar unidad a unidad. Debido a que el inicio de acción es más rápido, Fiasp® debe administrarse al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después de haber empezado la comida). El cambio de un paciente a un nuevo tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir un cambio de la dosis.

Es posible que sea necesario ajustar las dosis y el horario de administración de insulinas de acción intermedia o de acción prolongada, administradas de forma simultánea, o de cualquier otro tratamiento antidiabético concomitante.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Podría ser necesario considerar el ajuste diario con Fiasp® conforme al auto-monitoreo de la glucosa plasmática medida por el paciente (AMGP), el día anterior, durante las comidas y a la hora de dormir, de acuerdo con la tabla 1.

- La dosis de Fiasp® antes del desayuno se debe ajustar conforme a la AMGP antes del almuerzo del día anterior

- La dosis de Fiasp® antes del almuerzo se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la cena del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes de la cena se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la hora de dormir del día anterior

Glucosa plasmática a la hora de comer o a la hora de dormir.		Ajuste de la dosis
mmol/l	mg/dl	Unidad
<4.0	<71	-1
4.0-6.0	71-108	Sin ajuste
>6.0	>108	+1

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

La seguridad y la eficacia de Fiasp® se han establecido en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda el control estricto de glucosa, y la dosis de insulina se debe ajustar de manera individual (Ver Datos Farmacodinámicos, Datos Farmacocinéticos y Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática pueden reducir los requerimientos de insulina de los pacientes. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el monitoreo de la glucosa, y la dosis se debe ajustar de manera individual.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Fiasp® en niños y en adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones Datos Farmacodinámicos y Datos Farmacocinéticos, pero no es posible realizar ninguna recomendación posológica

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto profesional basado en CCDS versión 3.0 del 01-Feb de 2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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, con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 100U de Insulina asparta

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: Tratamiento de diabetes mellitus en adultos

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

Precauciones y Advertencias: Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia. Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina.

Los pacientes, cuyo control de glucémico mejoro considerablemente, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia, y se les debe informar al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

El momento de hipoglucemia usualmente refleja el perfil de acción en el tiempo de la formulación de insulina administrada. Fiasp® tiene un perfil de acción claro, que ejerce un impacto en la regularidad de la hipoglucemia. Una consecuencia de la farmacodinamia de Fiasp® es que si la hipoglucemia ocurre, se puede producir poco después de la inyección o la infusión, en comparación con otras insulinas prandiales.

Debido a que Fiasp® debe administrarse al inicio o después de una comida (dentro de los 20 minutos después de haber iniciado la comida), es relevante tener en cuenta el inicio rápido de acción para los pacientes con retraso en el vaciamiento gástrico.

Las enfermedades renales y hepáticas, o aquellas que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir cambios en la dosis de insulina.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, especialmente en los pacientes que requieren insulina, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética, trastornos que son potencialmente mortales.

Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)

El mal funcionamiento de la bomba o del equipo de infusión puede provocar un inicio rápido de hiperglucemia y cetosis. Es preciso identificar y corregir inmediatamente la causa de la hiperglucemia o la cetosis. Es posible que se requiera un tratamiento provisional con inyecciones subcutáneas.

Combinación de tiazolidinedionas e insulina

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas con insulina. Si se usa esta combinación, los pacientes deben ser evaluados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

Inicio con insulina e intensificación del control glucémico

La intensificación o la mejoría rápida del control glucémico se ha asociado con un trastorno de la refracción ocular transitoria y reversible, el empeoramiento de la retinopatía diabética, la neuropatía periférica dolorosa aguda y el edema periférico. Sin embargo, el control glucémico a largo plazo reduce el riesgo de retinopatía y neuropatía diabética.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos de insulina. En raras ocasiones, la presencia de anticuerpos contra la insulina puede requerir el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a hiper- o hipoglucemia.

Clasificación por sistemas y órganos de MedDRA	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Manifestaciones alérgicas cutáneas	Lipodistrofia

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración		Reacciones en el sitio de inyección o por la infusión	
---	--	---	--

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas

Las manifestaciones alérgicas cutáneas reportadas con Fiasp® (1.5 % frente a 1.4 % para el comparador) incluyen eccema, erupción, erupción con prurito, urticaria y dermatitis.

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada con Fiasp® (que se manifestaron con erupciones cutáneas generalizadas y edema facial) fueron poco frecuentes (0.2% frente a 0.1% para el comparador). No se han reportado reacciones anafilácticas con Fiasp®. En general, las preparaciones de insulina pueden producir reacciones anafilácticas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la insulina misma o a sus excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.

Hipoglucemia

La hipoglucemia se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede provocar pérdida del conocimiento o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso en la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Entre estos figuran: sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad de concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Lipodistrofia

Se informó lipodistrofia (incluida la lipohipertrofia y la lipoatrofia) en el sitio de inyección o de infusión en los pacientes tratados con Fiasp® (0.2 % frente a 0 % en el comparador). La rotación continua del sitio de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de presentar estas reacciones.

Reacciones en el sitio de inyección o de infusión

Las reacciones en el sitio de inyección o de infusión (incluidas las erupciones, el enrojecimiento, la inflamación, los hematomas, y el prurito) se presentaron en los pacientes tratados con Fiasp® (1.0 % frente a 0.7 % en el comparador). Tales reacciones son habitualmente leves y transitorias, y desaparecen normalmente a lo largo de un tratamiento continuo

Hipokalemia

Reacciones adversas:

Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAM) presentadas en esta sección se consideran esperadas con este medicamento.

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento.

Reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se conocen algunos medicamentos que interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO), β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos, sulfonamidas y agonistas del receptor de GLP-1.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Vía de administración: SC-Subcutánea, IV- Intravenoso

Dosificación y Grupo etario: Dosificación

Fiasp® es una insulina prandial, para administración por vía subcutánea al **inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después haber empezado la comida).**

Además, Fiasp® puede ser usada en Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI) en bombas o administrada por vía intravenosa por profesionales de la salud.

La potencia de los análogos de insulina, incluido Fiasp®, se expresa en unidades. Una (1) unidad de Fiasp® corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana o a 1 unidad de otros análogos de insulina de acción rápida.

La dosis de Fiasp® es individual y se determina según las necesidades del paciente.

Terapia inyectable: Fiasp® debe administrarse al menos una vez al día en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada. En el esquema de tratamiento basal-bolo, aproximadamente el 50 % de este requerimiento puede ser cubierto con Fiasp® y el restante con la insulina de acción intermedia o prolongada.

ISCI: Fiasp® se puede utilizar en bombas como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). En tal caso, Fiasp® cubrirá la necesidad de insulina en bolo (aproximadamente el 50 %) y la de insulina basal. Se recomienda el monitoreo de la glucosa en sangre y el ajuste de la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo.

El requerimiento diario total individual de insulina en adultos puede variar; y es usualmente entre las 0.5 y 1.0 unidades/kg/día.

El ajuste de las dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes. En estas condiciones, los niveles de glucosa en sangre se deben monitorizar adecuadamente.

Iniciación

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis inicial recomendada de Fiasp® para los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sin tratamiento previo con insulina, es aproximadamente del 50 % de la dosis total diaria de insulina y debe dividirse entre cada comida diaria. El resto de la dosis total diaria de insulina debe administrarse con una insulina de acción intermedia o de acción prolongada. Por regla general, se utilizan de 0.2 a 0.4 unidades de insulina por kilogramo de peso corporal

para calcular la dosis inicial total diaria de insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin tratamiento previo con insulina.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial recomendada es de 4 unidades con una o con más comidas. El número de inyecciones y los ajustes posteriores dependerán de objetivo individual de glucemia.

Cambio desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio desde otra insulina prandial y en las primeras semanas después del cambio.

La conversión desde otra insulina prandial se puede realizar unidad a unidad. Debido a que el inicio de acción es más rápido, Fiasp® debe administrarse al inicio de una comida o después de la misma (dentro de los 20 minutos después de haber empezado la comida). El cambio de un paciente a un nuevo tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir un cambio de la dosis.

Es posible que sea necesario ajustar las dosis y el horario de administración de insulinas de acción intermedia o de acción prolongada, administradas de forma simultánea, o de cualquier otro tratamiento antidiabético concomitante.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Podría ser necesario considerar el ajuste diario con Fiasp® conforme al auto-monitoreo de la glucosa plasmática medida por el paciente (AMGP), el día anterior, durante las comidas y a la hora de dormir, de acuerdo con la tabla 1.

- La dosis de Fiasp® antes del desayuno se debe ajustar conforme a la AMGP antes del almuerzo del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes del almuerzo se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la cena del día anterior
- La dosis de Fiasp® antes de la cena se debe ajustar conforme a la AMGP antes de la hora de dormir del día anterior

Glucosa plasmática a la hora de comer o a la hora de dormir.		Ajuste de la dosis
mmol/l	mg/dl	Unidad
<4.0	<71	-1
4.0-6.0	71-108	Sin ajuste

<6.0	<108	+1
------	------	----

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

La seguridad y la eficacia de Fiasp® se han establecido en los pacientes de edad avanzada. Se recomienda el control estricto de glucosa, y la dosis de insulina se debe ajustar de manera individual.

Insuficiencia renal y hepática

La insuficiencia renal o hepática pueden reducir los requerimientos de insulina de los pacientes. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario intensificar el monitoreo de la glucosa, y la dosis se debe ajustar de manera individual.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Fiasp® en niños y en adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones Datos Farmacodinámicas y Datos Farmacocinéticas, pero no es posible realizar ninguna recomendación posológica

Condición de venta: Venta con fórmula médica, Uso Institucional.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

Inserto: La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto al presente concepto en el sentido de incluir hipokalemia en precauciones y advertencias.

Plan de gestión de riesgos: debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, incluyendo las siguientes Observaciones:

-Implementar programa de acompañamiento de pacientes de alta intensidad para monitorización de riesgos potenciales, identificados y eventos adversos dentro del plan de farmacovigilancia.

-Allegar el material educativo a utilizar en profesionales de la salud y pacientes y descripción del programa de acompañamiento de pacientes a implementar.

-El PSUR/PBRER debe ser allegado en los tiempos establecidos por normas ICH, en la etapa post-comercialización, de ser aprobado el producto en el país.

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

3.2.2.11. ANTIVIPMYN TRI SOLUCIÓN

Expediente : 20114361
Radicado : 2016122742 / 2017042126
Fecha : 28/03/2017
Interesado : Medical Kit Ltda.
Fabricante : Laboratorios Silanes S.A De C.V.

Composición:

Cada frasco ampula con liofilizado contiene Fragmentos F (ab')₂ de inmunoglobulina hiperinmunizada equino que neutraliza al menos *Bothrops* sp. 30 mg / *Crotalus* sp. 15 mg / *Lachesis* sp. 15 mg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Faboterápico polivalente antiofídico, indicado para el tratamiento de la intoxicación por mordedura de víboras (*Bothrops* sp.; *Crotalus* sp. y *Lachesis* sp)

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula
- Hipersensibilidad conocida a proteínas de origen heterólogo

Precauciones y Advertencias:

El paciente recién mordido, que tenga huellas de colmillos y sin síntomas deberá ser observado por lo menos 15h, tranquilizarlo, canalizarlo para administración de solución salina isotónica, entablillar o inmovilizar la extremidad afectada, para disminuir la diseminación del veneno, ya que las contracciones musculares en la extremidad afectada con movimiento libre permiten su mayor difusión a través de la circulación general.

Ante la menor manifestación de intoxicación se deberá iniciar la administración de Antivipmyn® Tri, ya que el envenenamiento por mordedura de víbora es una emergencia.

Aún cuando el paciente sea atendido tardíamente, es útil la aplicación de Antivipmyn® Tri, para neutralizar las fracciones activas del veneno.

Se debe retirar cualquier clase de anillo, pulsera, o prendas ajustadas que puedan interrumpir la circulación sanguínea, ya que la formación de edema es frecuente. Tal circunstancia puede empeorar el cuadro e incluso producir o agravar la hipoxia tisular y necrosis.

Si el paciente tiene un torniquete, éste debe retirarse lentamente, aflojándolo en forma progresiva mientras se administra Antivipmyn® Tri.

Antivipmyn® Tri es el tratamiento específico, sin embargo, también debe ser empleada la terapia de apoyo como hidratación parenteral, antimicrobianos de amplio espectro toxoide tetánico, analgésicos de tipo central como metamizol, tramadol, dextropropoxifeno, pero jamás AINES ya que potencializan el efecto hemorrágico del veneno.

El manejo quirúrgico debe ser precedido por administración suficiente de Antivipmyn® Tri.

No administrar por vía bucal, líquidos o alimentos pues existe riesgo de asfixia por broncoaspiración principalmente en los grados de intoxicación moderado a muy severo.

Los esteroides carecen de acción farmacológica contra el veneno de víboras.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Por las características del Antivipmyn® Tri y su indicación terapéutica, no está contraindicado en la embarazada, que ha sufrido una mordedura de víbora, en cambio de no aplicarse hay peligro de muerte para la madre, y un alto riesgo de que se desencadene trabajo de parto prematuro e incluso de que se presente muerte intrauterina del producto.

Durante la lactancia y dada la gravedad que implica el accidente de mordedura de víbora, se debe discontinuar la lactancia no por el empleo del fármaco Antivipmyn® Tri sino por la gravedad del envenenamiento, una vez que es dada de alta, podrá reanudar la lactación.

Reacciones Adversas:

- Hipersensibilidad tipo I, II. Sin embargo son extremadamente raras, no obstante en personas hiperreactoras, es posible que se lleguen a presentar. Asimismo. También es muy raro de que se presente una reacción por complejos inmunes, caracterizada por urticaria y artralgias después de 5 a 10 días posteriores a la administración del producto.
- En pacientes asmáticos, por ser hiperreactores, se debe vigilar para evitar que al cuadro de intoxicación ya de por si grave, se complique con un ataque de asma.

Interacciones:

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES), no deben ser empleados, ya que potencializan la acción hemorrágica para del veneno.

Hasta el momento no se han reportado interacciones con otros medicamentos como: Los antihistamínicos, antibióticos, soluciones hidro-electrolíticas, antihipertensivos, insulina, hipoglucemiantes orales, analgésicos de tipo central, toxoide tetánico e inmunoglobulina humana hiperinmune antitetánica.

En el caso de que el paciente tenga una patología agregada como hipertensión, diabetes o cualquier otra patología, se debe vigilar al paciente y controlar su cuadro de acuerdo a la intensidad y gravedad con que se presente

Dosificación y Grupo Etario:

De acuerdo al grado de Intoxicación se sugiere el siguiente esquema posológico:

Grado de Envenenamiento	Síntomas (Cuadro Clínico)	Adultos		Niños	
		Dosis Inicial	Dosis de Sostén	Dosis Inicial	Dosis de Sostén
Sospecha	Antecedente de mordedura reciente por una víbora, huellas de colmillos y dolor local	Observación			
Grado 1 o Leve	Antecedente de mordedura reciente, por una víbora, huellas de colmillos, hemorragias por los orificios de la mordedura, dolor alrededor del área mordida, inflamación de 10cm o menos de diámetro en el miembro afectado	3 a 5 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.	6 a 10 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.
Grado 2 o Moderado	Mismo cuadro del Grado 1, pero más acentuado, inflamación de más de 10cm o más en miembro afectado náusea, vómito, ampollas con contenido líquido de color blanquecino o sanguinolento, disminución en la	6 a 10 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.	15 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.

	cantidad de orina. De contar con laboratorio las pruebas de coagulación y otra determinación de laboratorio están alteradas				
Grado 3 o Severo	Mismos síntomas del Grado 2, más acentuados y además presencia de tejido negruzco, mal oliente (Tejido muerto) en el miembro o área mordida, dolor abdominal, hemorragia por la nariz, boca y/o ano, o por todas ellas, presencia de sangre en la orina y las pruebas de laboratorio muy alteradas	11 a 15 Frascos I.V.	6 a 8 Frascos I.V.	20 a 30 Frascos I.V.	10 a 15 Frascos I.V.
Grado 4 o Muy Severo	Mismos síntomas del Grado 3 más acentuados, se acompaña de alteraciones de varios órganos y pérdida de la conciencia	16 o más frascos I.V.	8 o más Frascos I.V.	31 o más Frascos I.V.	16 o más Frascos I.V.

Al término de la dosis inicial, continuar con la dosis de sostén y esta repetirla cada 4h.

Vía de administración:

La vía de administración ideal es la intravenosa, diluyendo la dosis a administrar en solución salina isotónica al 0.9%.

Cuando no sea posible aplicarlo en la vena diluido con la solución salina isotónica al 0.9%, se puede aplicar directamente y en forma lenta en la vena, preparando el liofilizado con solución salina isotónica al 0.9%.

El número de frascos marcados como dosis inicial o de sostén (según el grado de envenenamiento), deberá ser diluido y transferido a 500 mL de solución salina isotónica al 0.9%, en el adulto y 250 mL en el niño, ésta deberá administrarse a goteo suficiente para 4 horas. Continuar del mismo modo con las dosis de sostén. La duración del tratamiento será por el tiempo que sea necesario.

Si se administra directamente en la vena, la dosis inicial se aplicará lentamente y cada 4h. Después continuar con las dosis de sostén, las cuales se administrarán cada 4h. Por el tiempo que sea necesario.

No está preestablecido un límite máximo de dosis, se deberán aplicar las necesarias para neutralizar el veneno.

Además, se recomienda marcar el miembro mordido en tres o cuatro puntos diferentes, medir su circunferencia y en esos puntos con frecuencia volver a medirlos, esto con el objeto de ir valorando el aumento o disminución del edema, la disminución indica buen pronóstico.

La mejoría del paciente se caracteriza por aminorar las alteraciones en la coagulación, se detiene el edema, y la CPK tiende a normalizarse ya que la mionecrosis ha cesado finalmente.

Si no se cuenta con laboratorio y no se puede determinar la creatofosfoquinasa (CPK), la dosis de sostén a emplear es aquella que logró detener el edema y esa dosis se deberá emplear cada 4h.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000724 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.7., con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Instructivo de uso versión 01 septiembre de 2016
- Información para prescribir versión 01 septiembre de 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.7., 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 frasco ampula con liofilizado contiene Fragmentos F (ab')₂ de inmunoglobulina hiperinmunizada equino que neutraliza al menos *Bothrops* sp. 30 mg /*Crotalus* sp. 15 mg /*Lachesis* sp. 15 mg

Forma Farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Faboterápico polivalente antiofídico, indicado para el tratamiento de la intoxicación por mordedura de víboras (*Bothrops* sp.; *Crotalus* sp. y *Lachesis* sp.).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula
Hipersensibilidad conocida a proteínas de origen heterólogo

Precauciones y Advertencias:

El paciente recién mordido, que tenga huellas de colmillos y sin síntomas deberá ser observado por lo menos 15h, tranquilizarlo, canalizarlo para administración de solución salina isotónica, entablillar o inmovilizar la extremidad afectada, para disminuir la diseminación del veneno, ya que las contracciones musculares en la extremidad afectada con movimiento libre permiten su mayor difusión a través de la circulación general.

Ante la menor manifestación de intoxicación se deberá iniciar la administración de Antivipmyn® Tri, ya que el envenenamiento por mordedura de víbora es una emergencia.

Aún cuando el paciente sea atendido tardíamente, es útil la aplicación de Antivipmyn® Tri, para neutralizar las fracciones activas del veneno.

Se debe retirar cualquier clase de anillo, pulsera, o prendas ajustadas que puedan interrumpir la circulación sanguínea, ya que la formación de edema es frecuente. Tal circunstancia puede empeorar el cuadro e incluso producir o agravar la hipoxia tisular y necrosis.

Si el paciente tiene un torniquete, éste debe retirarse lentamente, aflojándolo en forma progresiva mientras se administra Antivipmyn® Tri.

Antivipmyn® Tri es el tratamiento específico, sin embargo, también debe ser empleada la terapia de apoyo como hidratación parenteral, antimicrobianos de amplio espectro toxoide tetánico, analgésicos de tipo central como metamizol, tramadol, dextropropoxifeno, pero jamás AINES ya que potencializan el efecto hemorrágico del veneno.

El manejo quirúrgico debe ser precedido por administración suficiente de Antivipmyn® Tri.

No administrar por vía bucal, líquidos o alimentos pues existe riesgo de asfixia por broncoaspiración principalmente en los grados de intoxicación moderado a muy severo.

Los esteroides carecen de acción farmacológica contra el veneno de víboras.

Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia:

Por las características del Antivipmyn® Tri y su indicación terapéutica, no está contraindicado en la embarazada, que ha sufrido una mordedura de

víbora, en cambio de no aplicarse hay peligro de muerte para la madre, y un alto riesgo de que se desencadene trabajo de parto prematuro e incluso de que se presente muerte intrauterina del producto.

Durante la lactancia y dada la gravedad que implica el accidente de mordedura de víbora, se debe discontinuar la lactancia no por el empleo del Faboterápico Antivipmyn® Tri sino por la gravedad del envenenamiento, una vez que es dada de alta, podrá reanudar la lactación.

Reacciones Adversas:

- Hipersensibilidad tipo I, II. Sin embargo son extremadamente raras, no obstante en personas hiperreactoras, es posible que se lleguen a presentar. Asimismo. También es muy raro de que se presente una reacción por complejos inmunes, caracterizada por urticaria y artralgias después de 5 a 10 días posteriores a la administración del producto.
- En pacientes asmáticos, por ser hiperreactores, se debe vigilar para evitar que al cuadro de intoxicación ya de por sí grave, se complique con un ataque de asma.

Interacciones:

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroides (AINES), no deben ser empleados, ya que potencializan la acción hemorrágica para del veneno.

Hasta el momento no se han reportado interacciones con otros medicamentos como: Los antihistamínicos, antibióticos, soluciones hidro-electrolíticas, antihipertensivos, insulina, hipoglucemiantes orales, analgésicos de tipo central, toxoide tetánico e inmunoglobulina humana hiperinmune antitetánica.

En el caso de que el paciente tenga una patología agregada como hipertensión, diabetes o cualquier otra patología, se debe vigilar al paciente y controlar su cuadro de acuerdo a la intensidad y gravedad con que se presente

Dosificación y Grupo Etario:

De acuerdo al grado de Intoxicación se sugiere el siguiente esquema posológico:

Grado de Envenenamiento	Síntomas (Cuadro Clínico)	Adultos		Niños	
		Dosis Inicial	Dosis de	Dosis Inicial	Dosis de

			Sostén		Sostén
Sospecha	Antecedente de mordedura reciente por una víbora, huellas de colmillos y dolor local	Observación			
Grado 1 o Leve	Antecedente de mordedura reciente, por una víbora, huellas de colmillos, hemorragias por los orificios de la mordedura, dolor alrededor del área mordida, inflamación de 10cm o menos de diámetro en el miembro afectado	3 a 5 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.	6 a 10 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.
Grado 2 o Moderado	Mismo cuadro del Grado 1, pero más acentuado, inflamación de más de 10cm o más en miembro afectado náusea, vómito, ampollas con contenido líquido de color blanquecino o sanguinolento, disminución en la cantidad de orina. De contar con laboratorio las pruebas de coagulación y otra determinación de laboratorio están alteradas	6 a 10 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.	15 Frascos I.V.	5 Frascos I.V.
Grado 3 o Severo	Mismos síntomas del Grado 2, más acentuados y además presencia de tejido negruzco, mal oliente (Tejido muerto) en el miembro o área mordida, dolor abdominal, hemorragia por la nariz, boca y/o ano, o por todas ellas, presencia de sangre en la orina y las pruebas de laboratorio muy alteradas	11 a 15 Frascos I.V.	6 a 8 Frascos I.V.	20 a 30 Frascos I.V.	10 a 15 Frascos I.V.
Grado 4 o Muy Severo	Mismos síntomas del Grado 3 más acentuados, se acompaña de alteraciones de varios órganos y pérdida de la conciencia	16 o más frascos I.V.	8 o más Frascos I.V.	31 o más Frascos I.V.	16 o más Frascos I.V.

Al término de la dosis inicial, continuar con la dosis de sostén y esta repetirla cada 4h.

Vía de administración:

La vía de administración ideal es la intravenosa, diluyendo la dosis a administrar en solución salina isotónica al 0.9%.

Cuando no sea posible aplicarlo en la vena diluido con la solución salina isotónica al 0.9%, se puede aplicar directamente y en forma lenta en la vena, preparando el liofilizado con solución salina isotónica al 0.9%.

El número de frascos marcados como dosis inicial o de sostén (según el grado de envenenamiento), deberá ser diluido y transferido a 500 mL de solución salina isotónica al 0.9%, en el adulto y 250 mL en el niño, ésta deberá administrarse a goteo suficiente para 4 horas. Continuar del mismo modo con las dosis de sostén. La duración del tratamiento será por el tiempo que sea necesario.

Si se administra directamente en la vena, la dosis inicial se aplicará lentamente y cada 4h. Después continuar con las dosis de sostén, las cuales se administrarán cada 4h. Por el tiempo que sea necesario.

No está preestablecido un límite máximo de dosis, se deberán aplicar las necesarias para neutralizar el veneno.

Además, se recomienda marcar el miembro mordido en tres o cuatro puntos diferentes, medir su circunferencia y en esos puntos con frecuencia volver a medirlos, esto con el objeto de ir valorando el aumento o disminución del edema, la disminución indica buen pronóstico.

La mejoría del paciente se caracteriza por aminorar las alteraciones en la coagulación, se detiene el edema, y la CPK tiende a normalizarse ya que la mionecrosis ha cesado finalmente.

Si no se cuenta con laboratorio y no se puede determinar la creatofosfoquinasa (CPK), la dosis de sostén a emplear es aquella que logró detener el edema y esa dosis se deberá emplear cada 4h.

Condición de Venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan a las indicaciones y contraindicaciones aprobadas en el presente concepto.

Finalmente, el plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario para el análisis por parte del Grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

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

3.2.3.12. INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA HUMANA 50 mg/mL

Expediente : 20129239
Radicado : 2017087720
Fecha : 22/06/2017
Interesado : Sociedad Inversiones Farmedicall SAS
Fabricante : Green Cross Corporation

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Intravenosa Humana

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

- Tratamiento combinado con antibióticos, en infecciones bacterianas o virales graves
- A-/hipogammaglobulinemia.
- Púrpura Trombocitopénica idiopática.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Síndrome de Guillain-Barre (polineuritis febril subaguda)

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

Precauciones y advertencias: En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IGIV pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la

variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de inmunoglobulina humana.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación de pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto

Reacciones adversas: Se han reportado eventos trombóticos y tromboembólicos relacionados con el tratamiento con IGIV, incluidos los siguientes:

- Infarto al miocardio,
- Accidente cardiovascular,
- Trombosis venosa profunda,
- Embolia pulmonar,
- Entre los pacientes con mayor riesgo de desarrollar eventos tromboembólicos se encuentran los pacientes que presenten:
- Antecedentes de aterosclerosis,
- Múltiples factores de riesgo cardiovascular,
- Edad avanzada,

- Disminución en el gasto cardiaco,
- Hiperviscosidad presunta o confirmada, por ej. deshidratación o paraproteínas.
- Trastornos de hipercoagulación, Períodos prolongados de inmovilización,
- Obesidad,
- Diabetes mellitus,
- Trastorno trombofílico adquirido o congénito,
- Antecedentes de enfermedad vascular,
- Antecedentes de eventos trombóticos o tromboembólicos,
- Estrógenos
-

Se han reportado casos de reacciones renales adversas severas en pacientes en tratamiento con IGIV, especialmente con productos que contienen sacarosa. Estas reacciones incluyen las siguientes:

- Necrosis tubular aguda,
- Nefropatía tubular proximal,
- Nefrosis osmótica. Entre los factores que incrementan el riesgo de complicaciones renales se cuentan los siguientes:
- Insuficiencia renal pre-existente,
- Diabetes mellitus,
- Hipovolemia,
- Medicamentos nefrotóxicos concomitantes,
- Pacientes mayores de 65 años,
- Sepsia,

Paraproteinemia,

Se han presentado informes de casos de edema pulmonar no cardiogénico (lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión) en pacientes a los que se ha administrado IGIV.

Se ha presentado un informe de un caso de síndrome de meningitis aséptica (SMA), el cual se presentó con relación al tratamiento con IGIV. La suspensión del tratamiento con IGIV dió como resultado la remisión del SMA durante el transcurso de varios días sin que se presentaran secuelas. El síndrome normalmente inicia dentro de varias horas hasta 2 días después del tratamiento con IGIV.

A menudo los estudios de líquido cefalorraquídeo arrojan resultados positivos indicando pleocitosis hasta en varios miles de células por mm³, predominantemente a partir de la serie granulocítica, así como elevados niveles de proteína de hasta varios cientos de mg/dL.

El síndrome de meningitis aséptica se puede presentar con mayor frecuencia cuando está asociado al tratamiento con IGIV a altas dosis (2 g/kg).

Se puede desarrollar anemia hemolítica después del tratamiento con IGIV. Los productos de IGIV pueden contener anticuerpos a grupos sanguíneos que pueden actuar como hemolisinas e inducir el recubrimiento in vivo de glóbulos rojos con inmunoglobulina, ocasionando una reacción antiglobulínica directa positiva y, en raras ocasiones, hemólisis.

La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con la velocidad de infusión. El paciente requiere monitoreo continuo, y vigilancia de los signos y síntomas durante y después de la perfusión.

Se debe realizar una prueba de sensibilidad (con 0.5 ml/kg de peso corporal/h) y observar al paciente durante y después de la administración de la prueba. El paciente debe encontrarse adecuadamente hidratado previo al tratamiento. Antes y durante debe monitorizarse el gasto urinario, creatinina sérica, signos y síntomas de trombosis.

En caso de evidenciarse reacciones adversas debe disminuirse velocidad de infusión o suspender tratamiento. Se debe evitar el uso concomitante con diuréticos de Asa.

En los pacientes con diabetes mellitus se requerirá una dilución mayor o incluso el uso de dextrosa al 5 %.

Embarazo y lactancia:

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico. En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Población pediátrica. No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Interferencia con exámenes de laboratorio:

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente, puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Efectos en la capacidad de conducir un vehículo y manejar máquinas.

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Interacciones: La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina, puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas, como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vía de administración: Intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

1) Tratamiento de combinación con antibióticos en el caso de infecciones bacterianas o virales graves y A-/hipogammaglobulinemia. La dosis habitual para adultos y niños es entre 2.500 y 5.000 mg y entre 50-150 mg/kg, respectivamente.

(única dosis), administrada por perfusión intravenosa o infusión intravenosa directa. En caso de inyección intravenosa, la administración debe ser muy lenta.

2) Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI): La dosis habitual para el tratamiento de la PTI aguda o crónica es entre 200 y 400 mg/kg por día, administrados durante 5 días consecutivos. Si la respuesta no es la adecuada, se deberán suspender las dosis adicionales.

3) Síndrome de Guillain-Barre: La dosis habitual es de 400 mg/kg por día, administrados durante 5 días consecutivos.

4) Enfermedad de Kawasaki: La dosis habitual es de 400 mg/kg por día, administrados durante 5 días consecutivos (aproximadamente), o 2.000 mg diarios por perfusión intravenosa. Se recomienda que se comience a administrar INMUNOGLOBULINA INTRA VENOSA HUMANA 50 MG/ML , dentro de los 7 días del inicio de la enfermedad de Kawasaki.

5) Velocidad de infusión: 0.01 – 0.02 mL/Kg/min, durante los primeros 30 minutos preferentemente utilizando bomba de infusión: aumentar a un máximo de 0.04 mL /kg/ min si no se observan reacciones adversas.

6) Variación interindividual: Dado que existe considerable variación interindividual en la vida media de la IgG, la dosis adecuada debe determinarse mediante monitorización de la respuesta clínica.

Grupo Etario: Niños y adultos. Precaución con pacientes mayores de 65 años, mujeres en embarazo o madres lactantes, neonatos o bebés de bajo peso al nacer.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017087720

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 la caracterización completa del principio activo y del producto terminado y aclarar el proceso de obtención de este hemoderivado.

Adicionalmente, la Sala solicita allegar los informes periódicos actualizados de seguridad (PSUR-PBRER) y el plan de gestión de riesgo (PGR) de acuerdo a lo establecido en la “Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico”.

3.2.3.13 MABALL 100 MABALL 500

Expediente : 20111833
Radicado : 2016091853 / 2016174669
Fecha : 06/12/2016
Interesado : Akar Colombia S.A.S
Fabricante : Hetero Drugs Limited, Unit-III

Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de rituximab
Cada 50 mL contiene 500 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable concentrada

Indicaciones:

Rituximab está indicado para el tratamiento de:

Linfoma no Hodgkin (NHL):

- Pacientes adultos, hombres y mujeres de 18 años o mayores.
- Pacientes que necesitan una prescripción o requieren administración de Hetero-Rituximab con el fin de ser evaluables.
- Los pacientes diagnosticados con linfoma no Hodgkin incluyen los siguientes subtipos:
 - a) Células grandes B difusas previamente sin tratar, NHL CD20 positivo en combinación con el CHOP u otros regímenes quimioterapéuticos en base a antraciclina.
 - b) NHL de células grandes B, CD20 positivo, de bajo grado, sin procesar (incluye enfermedades estables) como agente único tras la quimioterapia CVP de primera línea.
 - c) NHL de células grandes B, retrasadas o refractarias, CD20 positivo o de bajo grado o folicular como un agente único.
 - d) NHL de células grandes B, CD20 positivo foliculares previamente sin tratar en combinación con la cromatografía de primera línea en pacientes que logran una respuesta parcial o completa para Rituximab

en combinación con la quimioterapia como una terapia de mantenimiento de agente único.

Pacientes diagnosticados con leucemia linfocítica crónica

- Rituximab en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (FC) indicado para el tratamiento de pacientes con CLL CD20 positivo tratado previamente y sin tratar.

Artritis reumatoide (RA):

- Rituximab en combinación con metotrexato se indica para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a una o más de las terapias antagonistas TNF.

Contraindicaciones:

Rituximab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a proteína murina o cualquiera de los excipientes.
- Activo, infecciones severas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionados de perfusión:

Rituximab está asociado con las reacciones relacionadas a la perfusión que se puede relacionar a la liberación de citoquinas y/u otros químicos mediadores. El síndrome de liberación de citoquina no se puede distinguir clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad aguda asociada con las reacciones que incluye el síndrome de la liberación de citoquina, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibles. Específicamente, no se relacionan con la vía de administración de Rituximab y se puede observar con ambas formulaciones.

Se han reportado reacciones severas relacionadas a la perfusión con desenlaces fatales durante el uso de Rituximab vía intravenosa luego de la comercialización con un inicio repentino dentro de los 30 minutos a 2 horas luego de iniciar la primera perfusión de Rituximab IV. Se caracterizaron por casos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis pulmonar además de fiebre, resfrío, aspereza, hipotensión, urticaria, angioedema y otros.

El síndrome de liberación de citoquina severa con frecuencia se manifiesta a sí mismo dentro de una o dos horas de iniciada la primera perfusión. Los pacientes con un historial de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración del tumor pulmonar pueden tener un riesgo mayor en un desenlace deficiente y se debe tratar con mucho cuidado. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquina severa deben tener una perfusión ininterrumpida y deben recibir tratamiento sintomático. Como se puede seguir una mejora inicial en los síntomas clínicos por deterioro, estos pacientes se deben monitorear de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar se resolvió o descartó. Además, el tratamiento de pacientes luego de la resolución completa de signos y síntomas rara vez ha resultado en un síndrome de liberación de citoquina severa repetida.

Las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de todos los tipos se han observado en el 77% de pacientes tratados con Rituximab (incluye síndrome de liberación de citoquina acompañada por hipotensión y broncoespasmo en 10% de pacientes). Normalmente estos síntomas son reversibles con interrupción de perfusión de Rituximab y administración de antipiréticos, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Favor, ver el síndrome de liberación de citoquina anterior para reacciones severas.

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras administración de proteínas intravenosa a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquina, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad normalmente ocurren dentro de unos minutos tras la perfusión de inicio. Los productos medicinales para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, ej. Epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxis pueden aparecer de forma similar a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquina. Las reacciones atribuidas a la hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia a aquellos atribuidos a la liberación de citoquina.

Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron el infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda. Como la hipotensión puede ocurrir durante la administración de Rituximab, se debe retener las medicinas hipersensibles 12 horas antes de la perfusión de Rituximab.

La premedicación de artritis reumatoide con glucocorticoides también se debe administrar antes de cada perfusión de Rituximab con el fin de reducir la frecuencia y severidad de IRR.

Se ha reportado IRR severa con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide luego del ajuste de comercialización. En la artritis reumatoide la mayoría de casos relacionados a la perfusión reportados en pruebas clínicas fueron leves a moderados en severidad. Los síntomas más comunes fueron las reacciones alérgicas como dolor de cabeza, puritos, irritación en la garganta, enrojecimiento, sarpullido, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción de perfusión fue más alta tras la primera perfusión en vez de la segunda perfusión de cualquier pauta de tratamiento. La incidencia de IRR se redujo con pautas posteriores. Las reacciones reportadas fueron normalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de perfusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Monitorear cercanamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y aquellos que experimentaron previas reacciones adversas cardiopulmonares. Dependiendo de la severidad del IRR y las intervenciones requeridas, suspender temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede resumir en una reducción del 50% en cuanto a velocidad (ej. de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se han resuelto completamente.

Los IRRS para pacientes con granulomatosis con poliangeitis y poliangeitis microscópicas fueron similares a aquellos pacientes vistos con artritis reumatoide en pruebas clínicas.

Trastornos cardíacos:

Se presentó angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto del miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con un antecedente de trastornos cardíacos y/o quimioterapia cardiotoxica se debe monitorear de cerca.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Rituximab no es una mielosupresiva en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ como experiencia clínica en esta población es limitada. Se ha usado Rituximab en 21 pacientes que han sido sometidos a un trasplante autólogo de médula y otros grupos de riesgo con una función presumible reducida en la médula sin inducir a mielotoxicidad. Los recuentos regulares de glóbulos rojos completos, que incluyen recuento de neutrófilos y plaquetas se deben realizar durante la terapia con Rituximab.

Infecciones:

Las infecciones serias, que incluyen muertes, pueden ocurrir durante la terapia con Rituximab, el cual no se debe administrar a pacientes con infección severa activa (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas).

Los médicos deben tener cuidado cuando consideran el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de recurrencia de infecciones crónicas o con condiciones subyacentes que además pueden predisponer al paciente a infecciones.

Los casos de reactivación de hepatitis B se ha reportado en individuos administrados con Rituximab que incluye hepatitis fulminante con desenlaces mortales. La mayoría de estos individuos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. El escaneo del virus de la hepatitis B (HBV) siempre se debe realizar en pacientes con alto riesgo de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Por lo menos, esto debe incluir el estado HBsAg y estado HBcAb. Esto se puede complementar con otros marcados adecuados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad de hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (ya sea estado HBsAg o estado HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y organizados de acuerdo a las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal (PML) durante el uso luego de la comercialización de Rituximab en NHL. La mayoría de pacientes recibió Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante celular hematopoyético.

Imunizaciones:

No se ha estudiado la seguridad de inmunización con vacunas virales hepáticas tras la terapia con Rituximab en pacientes con NHL y no se recomiendan vacunas con vacunas de virus hepáticos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, se puede reducir con velocidades de respuesta de vacunas no vivas. En un estudio no aleatorio, los pacientes con NHL de bajo grado retraído que recibieron monoterapia de Rituximab cuando se compararon a los controles saludables sin tratar tuvieron una baja velocidad de respuesta a la vacuna con antígeno del conocido tétano (16% vs 81%) y neoantígeno hemocianina de Limpet Keyhole (KLH) (4% vs 69% cuando se evaluó por > 2 incremento doble en titulación de anticuerpo).

Las titulaciones del anticuerpo promedio preterapéutico contra un panel de antígenos (Streptococcus pneumonia, influenza A, paperas, rubeola y varicela) se mantuvieron por lo menos 6 meses luego del tratamiento con Rituximab.

Reacciones en la piel:

Las reacciones severas en la piel como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado algunos casos con

desenlaces mortales. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con Rituximab por ser sospechoso de la relación.

Uso de concomitantes/secuencia de otros DMARD en artritis reumatoide:

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antireumáticas, que no sean las especificadas según la indicación de artritis reumatoide y posología.

Existen datos limitados de pruebas clínicas para evaluar completamente la seguridad del uso secuencia de otros DMARD (incluye inhibidores TNF y otros elementos biológicos) tras Rituximab. Los datos disponibles indican que la velocidad de la infección relevante clínicamente no es cambiante cuando tales terapias se usan en pacientes previamente tratados con Rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente en caso de presentar signos de infección si los agentes biológicos y/o DMARD se usan luego de la terapia con Rituximab.

Neoplasias malignas:

Los medicamentos inmunomoduladores puede elevar el riesgo de neoplasias malignas. En base de la experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos presentes no parecen sugerir ninguna disminución en el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, el riesgo posible para el desarrollo de tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

El siguiente perfil de seguridad en linfoma de no Hodgkin se basa en los datos de pruebas clínicas y vigilancia luego de la comercialización. Estos pacientes no fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas más comunes de Rituximab (incidencia $\geq 25\%$) observadas en pruebas clínicas de pacientes con NHL fueron reacciones ante la perfusión como fiebre, linfopenia, resfríos, infección y astenia que se presentó en la mayoría de pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es menos de 1% luego de las ocho dosis de Rituximab.

Los casos de infección (predominantemente bacteriana y viral) se presentó en aproximadamente 30-55% de pacientes durante las pruebas clínicas en pacientes con NHL.

Las reacciones más frecuentes reportadas u observadas frente al medicamento fueron:

- IRR (incluye síndrome de liberación citoquina, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares
- Otras ADR graves reportadas que incluyen reactivación de hepatitis B y reacciones relacionadas de perfusión PML.

Reacciones frente a la perfusión:

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la perfusión se reportaron en más del 50% de pacientes en pruebas clínicas y principalmente se observaron durante la primera perfusión, normalmente en la primera hora a dos horas. Principalmente, estos síntomas incluyeron fiebre, resfríos y asperezas. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómito, náusea, urticaria/sarpullido, mialgia, mareos, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis pulmonar. Las reacciones graves relacionadas a la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) se presentaron hasta en 12% de los casos. Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos, fueron infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Las exacerbaciones de las condiciones cardíacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o casos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia de órganos múltiples, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquina, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria se reportaron en frecuencias bajas o desconocidas. La incidencia de síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es <1% de pacientes por el octavo ciclo de Rituximab (que contiene) tratamiento.

Infecciones:

Rituximab induce a la depleción de célula B en cerca del 70-80% de pacientes, pero se asoció con la reducción de inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes.

Las infecciones por Candida así como el zóster de Herpes se reportó en incidencias más altas del grupo que contiene Rituximab de los estudios aleatorizados. Se reportaron infecciones graves en cerca del 4% de pacientes tratados con monoterapia de Rituximab. Las frecuencias más altas de infecciones globales incluyeron las infecciones de grado 3 o 4 se observaron durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años cuando se compararon. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de dos años. Además, se reportaron otras infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron

mortales con el tratamiento de Rituximab. La mayoría de pacientes recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de célula hematopoyética. Los ejemplos de estas infecciones virales serias son infecciones causadas por los virus de herpes (Cytomegalovirus, Virus Varicella Zoster y Virus Herpes Simplex), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)) y virus de la hepatitis C. Los casos de PML mortales que ocurrieron luego de una progresión de la enfermedad y retratamiento también se reportaron en pruebas clínicas. Se reportaron casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron personas que recibían Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica. Se observó progresión del sarcoma Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma Kaposi preexistente. Estos casos se presentaron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de pacientes fueron VIH positivo. Rara vez se reportó *Pneumocystis jirovecii*.

Reacciones hematológicas adversas:

En las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab administradas cada 4 semanas, las anormalidades hematológicas ocurrieron en una minoría de pacientes y normalmente fueron leves y reversibles. Se reportó neutropenia severa (grado 3/4) en 4.2%, anemia en 1.1% y trombocitopenia en 1.7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta por 2 años, se reportaron leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) en una incidencia más alta en comparación a la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una incidencia más altas de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados solo con quimioterapia. No hubo diferencias reportadas para las incidencias de anemia. Se reportaron algunos casos de la neutropenia tardía que ocurre en más de 4 semanas tras la última perfusión de Rituximab.

Se observaron en el estudio de Rituximab en pacientes con incrementos transitorios de macroglobulinemia de Waldenstrom, elevaciones en los niveles séricos IgM tras el inicio del tratamiento que se puede asociar con la hipersensibilidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM normalmente regresó por lo menos al nivel de la línea base dentro de 4 meses.

Reacciones cardiovascular:

Las reacciones cardiovasculares durante las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab se reportaron en 18.8% de pacientes con la mayoría de casos reportados que son de hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo la taquicardia ventricular y supra ventricular) así como angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la

incidencia de trastornos cardiacos de grado $\frac{3}{4}$ fueron comparables entre los pacientes tratados con Rituximab y la observación. Se reportaron casos cardiacos como casos adversos graves (que incluye fibrilación auricular, infarto del miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia del miocardio) en 3% de pacientes tratados con Rituximab comparados a <1% en observación. En estudios que evalúan Rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias ventriculares tales como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular fue más alto en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6.9%) como se comparó frente al grupo CHOP (3 pacientes 1.5%). Todas estas arritmias, ocurrieron en el contexto de una perfusión de Rituximab o estaban asociados con las condiciones de predisposición como fiebre, infección e infarto agudo de miocardio o enfermedades cardiovasculares y respiratorias preexistentes. No se observó diferencia entre el R-CHOP y grupo CHOP en la incidencia de otros casos cardiacos de grado 3 y 4 que incluyen insuficiencia cardiaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de la enfermedad de arteria coronaria.

Sistema respiratorio:

Se reportaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales, algunos con desenlaces fatales.

Eventos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, se trataron a 4 pacientes (2%) con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, quienes experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el incidente de otros casos tromboembólicos. A diferencia de tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

Se reportaron casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado con o sin estar asociado a la hipertensión. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere una confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS que incluye la enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

Se observó que la perforación gastrointestinal en algunos casos conllevaron a la muerte en pacientes que recibían Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, se administró Rituximab con quimioterapia.

Niveles IgG:

En las pruebas clínicas que evalúa el tratamiento de mantenimiento de Rituximab en el linfoma folicular retraído/refractario, los niveles IgG medios estaban debajo del límite menos del normal (LLN) (<7 g/L) luego del tratamiento de inducción en la observación y el grupo de Rituximab. En el grupo de observación, el nivel posterior IgG medio se incrementó por encima del LLN, pero permaneció constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue cerca de 60% en el grupo Rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras reduce el grupo de observación (36% luego de 2 años).

Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogamaglobulinaemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos y que requieren terapia de sustitución de inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de célula B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Rara vez se han reportado necrosis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Se han reportado otras reacciones adversas con Rituximab como infecciones febriles, depresión, nerviosismo, parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, ansiedad, disgeusia, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos, trastornos de lagrimeo, conjuntivitis, pérdida grave de la visión, tinnitus, dolor de oído, pérdida de la audición, neutropenia febril, edema periférico granulocitopenia, edema facial, LDH elevado, hipocalcemia, hipotensión ortostático, vasculitis leucocito clástico, aumento de tos, dolor en el pecho, enfermedad respiratoria, asma, hipoxia, infiltración pulmonar, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, anorexia, alargamiento abdominal, alopecia, sudoración, sudoraciones nocturnas, reacciones cutáneas graves vesiculares, hipertensión, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor tumoral, malestar general, síndrome de resfriado, escalofrío.

Experiencia luego de la comercialización:

Se reportan las siguientes reacciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. Las decisiones para incluir

estas reacciones en la etiqueta por lo general se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) seriedad de la reacción, (2) frecuencia de reporte o (3) potencia de la conexión causal de Rituximab.

Hematológico: Pancitopenia prolongada, hipoplasia de la médula en grado 3-4 prolongado o neutropenia de inicio tardío, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenstrom e hipogammaglobulinemia prolongada.

Cardíaco: Insuficiencia cardíaca mortal

Eventos inmunes/autoinmunes: Uveitis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome tipo lupus, enfermedad sérica, artritis poliarticular, vasculitis con sarpullido.

Infección: Infecciones virales que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incremento en las infecciones mortales en linfoma asociado a VIH y una incidencia elevada reportada de infecciones grado 3 y 4.

Neoplasia: Progresión de la enfermedad del sarcoma Kaposi

Piel: Reacciones mucocutáneas grave

Gastrointestinal: Obstrucción de las deposiciones y perforaciones

Pulmonar: Enfermedad obliterante bronquiolitis mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.

Experiencia de la artritis reumatoide:

El perfil de seguridad completo de Rituximab en artritis reumatoide se basa en datos de los pacientes de las pruebas clínicas y de la vigilancia luego de la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes se consideran debido a que la recepción de Rituximab fue IRR. La incidencia global de IRR en pruebas clínicas fue 23% con la primera perfusión y se redujo con las perfusiones posteriores. Las IRR graves fueron poco comunes (0.5% de pacientes) y se observaron principalmente durante la pauta inicial. Además, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas RA para Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reacciones tipo enfermedades séricas se observaron durante la experiencia luego de la comercialización.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportado en pruebas clínicas o durante la vigilancia poscomercialización que ocurre en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clases del sistema del organismo	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Infección en el tracto respiratorio superior, infecciones en el tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta, PML y reactivación de la hepatitis B.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia, neutropenia tardía y reacción tipo enfermedad sérica.
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, fibrilación

	auricular, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y aleta auricular.
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas a la perfusión (hipertensión, náusea, sarpullido, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, enrojecimiento caliente, hipotensión, rinitis, asperezas, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema).
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas a la perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, respiración silbante, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia, migraña, mareos y ciática.
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Alopecia, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos psiquiátricos	Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal y dolor abdominal superior.
Trastorno musculoesquelético	Artralgia, dolor musculoesquelético, osteoartritis y bursitis.
Investigaciones	Reducción de los niveles IgM e IgG

Pautas múltiples:

Las pautas múltiples del tratamiento se asocian con un perfil similar ADR al observado en la primera exposición siguiente. La velocidad de todos los ADR expuestos primeros a Rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y se redujeron. Mayormente, esto se debe al IRR (más frecuente durante la primera pauta de tratamiento), exacerbación RA e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas a la perfusión:

Los ADR más frecuentes tras la recepción de Rituximab en estudios clínicos fueron IRR. La incidencia de IRR se redujo con las perfusiones posteriores. La premedicación glucocorticoide intravenoso redujo significativamente la incidencia y severidad de IRR. La IRR grave con desenlaces fatales se reportó en el ajuste luego de la comercialización.

Anormalidades de laboratorio:

Se observó hipogammaglobulinaemia (IgG o IgM por debajo del nivel más bajo del normal) en pacientes RA tratados con Rituximab. No hubo aumento de velocidad en las infecciones globales o infecciones serias tras el desarrollo de IgG o IgM bajo. Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos que requieren una terapia de sustitución inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de la célula B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Interacciones:

En pacientes con CLL, Rituximab no alteró la exposición sistémica a fludarabina o ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con RA, administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida alteró las farmacocinéticas de rituximab.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (NHL):

La dosis recomendada es 375 mg/m² como una perfusión intravenosa según los siguientes programas:

- NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular

Administrar una vez a la semana por 4 u 8 dosis.

- Retratamiento para NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular

Administrar una vez a la semana por 4 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo folicular previamente sin tratar

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el mantenimiento con Rituximab ocho semanas tras el término de Rituximab en combinación con quimioterapia.

Administrar Rituximab como un agente de dosis única cada 8 semanas por 12

dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo de bajo grado no progresivo tras la quimioterapia CVP de primera línea

Tras el término de 6 a 8 ciclos de quimioterapia CVP, administrar una vez a la semana por 4 dosis a intervalos de 6 meses a un máximo de 16 dosis.

- NHL de células B grandes difusas

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 perfusiones.

Dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (CLL):

La dosis recomendada es:

- 375 mg/m² el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Dosis recomendada para artritis reumatoide (RA):

- Administrar Rituximab como dos perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.
- Glucocorticoides administradas como metilprednisolona 100 mg vía intravenosa o su equivalente 30 minutos, antes de cada perfusión se recomienda reducir las incidencias y severidad de las reacciones de perfusión.
- Las pautas posteriores se deben administrar cada 24 semanas o en base a evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
- Rituximab se administra en combinación con metotrexato.

Administración:

Administrar solo como perfusión intravenosa

No administrar como empujes intravenosos o bolos.

Premedicar antes de cada perfusión con acetaminofeno y un antihistamínico. Para pacientes administrados con Rituximab según la velocidad de perfusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen quimioterapéutico se debe administrar antes de la perfusión. Para pacientes con RA, se recomienda metilprednisolona de 100 mg administrado vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada perfusión.

Rituximab solo se debe administrar por un profesional de la salud con respaldo médico apropiado para manejar reacciones de perfusión severas que pueden ser mortales, si ocurren.

Primera perfusión de cada pauta

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/hr luego de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50mg/hr cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Segunda perfusión de cada pauta

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden administrar por perfusión a una velocidad inicial de 100 mg/hr y se incrementa por 100 mg/hr a intervalos de 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Para NHL folicular previamente sin tratar y pacientes DLBCL:

Si los pacientes no experimentaron un grado de perfusión 3 o 4 relacionado a casos adversos durante el ciclo 1, se puede administrar una perfusión de 90 minutos en un ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contiene glucocorticoides.

Iniciar a una velocidad de 20% de la dosis total proporcionada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede usar la misma velocidad cuando se administra el sobrante del régimen de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 al ciclo 8).

Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significantes o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $\geq 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no se deben administrar en perfusión de 90 minutos.

Detener la perfusión o reducir la velocidad de infusión para las reacciones de perfusión. Continuar la infusión a la mitad de la velocidad previa si existe mejora de síntomas.

Ajustes de dosis:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de la dosis de Rituximab. Cuando se administra Rituximab en combinación con la quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para productos medicinales quimioterapéuticos.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere realizar ningún ajuste en pacientes de edad avanzada (edad > 65 años).

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de venta: Uso Institucional

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta la Auto No. 2016014147 emitido mediante Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.10, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los productos de la referencia:

- Información para prescribir radicado bajo número 2016174669

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 22 de 2016, numeral 3.1.3.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada 10 mL contiene 100 mg de rituximab

Cada 50 mL contiene 500 mg de rituximab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable concentrada

Indicaciones:

Linfoma no-Hodgkin (LNH)

Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que no hayan sido tratados previamente.

Rituximab está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con linfoma folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Rituximab en monoterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia.

Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisolona) en el tratamiento de pacientes con linfoma no-Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivas.

Leucemia linfática crónica (LLC)

Rituximab está indicado en combinación con quimioterapia en el tratamiento de pacientes con LLC, que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tratamiento previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con

anticuerpos monoclonales, incluido Rituximab o en pacientes refractarios a un tratamiento previo con Rituximab y quimioterapia.

Artritis reumatoide

Rituximab, en combinación con metotrexato, está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de artritis reumatoide activa grave en pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluyendo uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF)

Rituximab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular medido con rayos-x y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Contraindicaciones:

Rituximab está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a proteína murina o cualquiera de los excipientes.
- Activo, infecciones severas.
- Pacientes en un estado inmunocomprometido severo.
- Pacientes que tienen o han tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionados de perfusión:

Rituximab está asociado con las reacciones relacionadas a la perfusión que se puede relacionar a la liberación de citoquinas y/u otros químicos mediadores. El síndrome de liberación de citoquina no se puede distinguir clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad aguda asociada con las reacciones que incluye el síndrome de la liberación de citoquina, síndrome de lisis tumoral y reacciones anafilácticas e hipersensibles. Específicamente, no se relacionan con la vía de administración de Rituximab y se puede observar con ambas formulaciones.

Se han reportado reacciones severas relacionadas a la perfusión con desenlaces fatales durante el uso de Rituximab vía intravenosa luego de la comercialización con un inicio repentino dentro de los 30 minutos a 2 horas luego de iniciar la primera perfusión de Rituximab IV. Se caracterizaron por casos pulmonares y en algunos casos incluyeron lisis tumoral rápida y

características del síndrome de lisis pulmonar además de fiebre, resfrío, aspereza, hipotensión, urticaria, angioedema y otros.

El síndrome de liberación de citoquina severa con frecuencia se manifiesta a sí mismo dentro de una o dos horas de iniciada la primera perfusión. Los pacientes con un historial de insuficiencia pulmonar o aquellos con infiltración del tumor pulmonar pueden tener un riesgo mayor en un desenlace deficiente y se debe tratar con mucho cuidado. Los pacientes que desarrollan síndrome de liberación de citoquina severa deben tener una perfusión ininterrumpida y deben recibir tratamiento sintomático. Como se puede seguir una mejora inicial en los síntomas clínicos por deterioro, estos pacientes se deben monitorear de cerca hasta que el síndrome de lisis tumoral e infiltración pulmonar se resolvió o descartó. Además, el tratamiento de pacientes luego de la resolución completa de signos y síntomas rara vez ha resultado en un síndrome de liberación de citoquina severa repetida.

Las reacciones adversas relacionadas a la perfusión de todos los tipos se han observado en el 77% de pacientes tratados con Rituximab (incluye síndrome de liberación de citoquina acompañada por hipotensión y broncoespasmo en 10% de pacientes). Normalmente estos síntomas son reversibles con interrupción de perfusión de Rituximab y administración de antipiréticos, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Favor, ver el síndrome de liberación de citoquina anterior para reacciones severas.

Se han reportado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad tras administración de proteínas intravenosa a los pacientes. A diferencia del síndrome de liberación de citoquina, las verdaderas reacciones de hipersensibilidad normalmente ocurren dentro de unos minutos tras la perfusión de inicio. Los productos medicinales para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, ej. Epinefrina (adrenalina), antihistamínicos y glucocorticoides deben estar disponibles para uso inmediato en caso de una reacción alérgica durante la administración de Rituximab. Las manifestaciones clínicas de anafilaxis pueden aparecer de forma similar a las manifestaciones clínicas del síndrome de liberación de citoquina. Las reacciones atribuidas a la hipersensibilidad se han reportado con menos frecuencia a aquellos atribuidos a la liberación de citoquina.

Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos fueron el infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar, trombocitopenia reversible aguda. Como la hipotensión puede ocurrir durante la administración de

Rituximab, se debe retener las medicinas hipersensibles 12 horas antes de la perfusión de Rituxumab.

La premedicación de artritis reumatoide con glucocorticoides también se debe administrar antes de cada perfusión de Rituximab con el fin de reducir la frecuencia y severidad de IRR.

Se ha reportado IRR severa con desenlaces mortales en pacientes con artritis reumatoide luego del ajuste de comercialización. En la artritis reumatoide la mayoría de casos relacionados a la perfusión reportados en pruebas clínicas fueron leves a moderados en severidad. Los síntomas más comunes fueron las reacciones alérgicas como dolor de cabeza, puritos, irritación en la garganta, enrojecimiento, sarpullido, urticaria, hipertensión y pirexia. En general, la proporción de pacientes que experimentan cualquier reacción de perfusión fue más alta tras la primera perfusión en vez de la segunda perfusión de cualquier pauta de tratamiento. La incidencia de IRR se redujo con pautas posteriores. Las reacciones reportadas fueron normalmente reversibles con una reducción en la velocidad o interrupción de perfusión de Rituximab y administración de un antipirético, un antihistamínico y con frecuencia oxígeno, salina intravenosa o broncodilatadores y glucocorticoides, de ser requerido. Monitorear cercanamente a los pacientes con condiciones cardíacas preexistentes y aquellos que experimentaron previas reacciones adversas cardiopulmonares. Dependiendo de la severidad del IRR y las intervenciones requeridas, suspender temporalmente o permanentemente Rituximab. En la mayoría de los casos, la perfusión se puede resumir en una reducción del 50% en cuanto a velocidad (ej. de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas se han resuelto completamente.

Los IRRS para pacientes con granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópicas fueron similares a aquellos pacientes vistos con artritis reumatoide en pruebas clínicas.

Trastornos cardíacos:

Se presentó angina de pecho, arritmias cardíacas como aleteo auricular y fibrilación, insuficiencia cardíaca y/o infarto del miocardio en pacientes tratados con Rituximab. Por lo tanto, los pacientes con un antecedente de trastornos cardíacos y/o quimioterapia cardiotoxica se debe monitorear de cerca.

Toxicidades hematológicas:

Aunque Rituximab no es una mielosupresiva en monoterapia, se debe tener cuidado cuando se considere el tratamiento en pacientes con neutrófilos <

1.5 x 10⁹/l y/o recuento de plaquetas <75 x 10⁹/l como experiencia clínica en esta población es limitada. Se ha usado Rituximab en 21 pacientes que han sido sometidos a un trasplante autólogo de médula y otros grupos de riesgo con una función presumible reducida en la médula sin inducir a mielotoxicidad. Los recuentos regulares de glóbulos rojos completos, que incluyen recuento de neutrófilos y plaquetas se deben realizar durante la terapia con Rituximab.

Infecciones:

Las infecciones serias, que incluyen muertes, pueden ocurrir durante la terapia con Rituximab, el cual no se debe administrar a pacientes con infección severa activa (ej. tuberculosis, sepsis e infecciones oportunistas). Los médicos deben tener cuidado cuando consideran el uso de Rituximab en pacientes con antecedentes de recurrencia de infecciones crónicas o con condiciones subyacentes que además pueden predisponer al paciente a infecciones.

Los casos de reactivación de hepatitis B se ha reportado en individuos administrados con Rituximab que incluye hepatitis fulminante con desenlaces mortales. La mayoría de estos individuos también fueron expuestos a quimioterapia citotóxica. El escaneo del virus de la hepatitis B (HBV) siempre se debe realizar en pacientes con alto riesgo de infección con HBV antes de iniciar el tratamiento con Rituximab. Por lo menos, esto debe incluir el estado HBsAg y estado HBcAb. Esto se puede complementar con otros marcados adecuados según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad de hepatitis B activa no deben ser tratados con Rituximab. Los pacientes con serología positiva de hepatitis B (ya sea estado HBsAg o estado HBcAb) deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y organizados de acuerdo a las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Se han reportado casos muy raros de leucoencefalopatía multifocal (PML) durante el uso luego de la comercialización de Rituximab en NHL. La mayoría de pacientes recibió Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante celular hematopoyético.

Inmunizaciones:

No se ha estudiado la seguridad de inmunización con vacunas virales hepáticas tras la terapia con Rituximab en pacientes con NHL y no se recomiendan vacunas con vacunas de virus hepáticos. Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas no vivas. Sin embargo, se puede reducir con velocidades de respuesta de vacunas no vivas. En un estudio no aleatorio, los pacientes con NHL de bajo grado retraído que recibieron monoterapia de Rituximab cuando se compararon a los controles.

saludables sin tratar tuvieron una baja velocidad de respuesta a la vacuna con antígeno del conocido tétano (16% vs 81%) y neoantígeno hemocianina de Limpet Keyhole (KLH) (4% vs 69% cuando se evaluó por > 2 incremento doble en titulación de anticuerpo).

Las titulaciones del anticuerpo promedio preterapéutico contra un panel de antígenos (*Streptococcus pneumonia*, influenza A, paperas, rubeola y varicela) se mantuvieron por lo menos 6 meses luego del tratamiento con Rituximab.

Reacciones en la piel:

Las reacciones severas en la piel como necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, se han reportado algunos casos con desenlaces mortales. En dichos casos, se debe suspender el tratamiento con Rituximab por ser sospechoso de la relación.

Uso de concomitantes/secuencia de otros DMARD en artritis reumatoide:

No se recomienda el uso concomitante de Rituximab y terapias antirreumáticas, que no sean las especificadas según la indicación de artritis reumatoide y posología.

Existen datos limitados de pruebas clínicas para evaluar completamente la seguridad del uso secuencia de otros DMARD (incluye inhibidores TNF y otros elementos biológicos) tras Rituximab. Los datos disponibles indican que la velocidad de la infección relevante clínicamente no es cambiante cuando tales terapias se usan en pacientes previamente tratados con Rituximab. Sin embargo, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente en caso de presentar signos de infección si los agentes biológicos y/o DMARD se usan luego de la terapia con Rituximab.

Neoplasias malignas:

Los medicamentos inmunomoduladores puede elevar el riesgo de neoplasias malignas. En base de la experiencia limitada con Rituximab en pacientes con artritis reumatoide, los datos presentes no parecen sugerir ninguna disminución en el riesgo de neoplasias malignas. Sin embargo, el riesgo posible para el desarrollo de tumores sólidos no se puede excluir en este momento.

Reacciones adversas:

Experiencia del linfoma no Hodgkin y leucemia linfocítica crónica:

El siguiente perfil de seguridad en linfoma de no Hodgkin se basa en los datos de pruebas clínicas y vigilancia luego de la comercialización. Estos pacientes no fueron tratados con monoterapia de Rituximab (como

tratamiento de inducción o tratamiento de mantenimiento luego del tratamiento de inducción) o en combinación con la quimioterapia.

Las reacciones adversas más comunes de Rituximab (incidencia $\geq 25\%$) observadas en pruebas clínicas de pacientes con NHL fueron reacciones ante la perfusión como fiebre, linfopenia, resfríos, infección y astenia que se presentó en la mayoría de pacientes durante la primera perfusión. La incidencia de los síntomas relacionados a la perfusión se redujo substancialmente con perfusiones posteriores y es menos de 1% luego de las ocho dosis de Rituximab.

Los casos de infección (predominantemente bacteriana y viral) se presentó en aproximadamente 30-55% de pacientes durante las pruebas clínicas en pacientes con NHL.

Las reacciones más frecuentes reportadas u observadas frente al medicamento fueron:

- IRR (incluye síndrome de liberación citoquina, síndrome de lisis tumoral)
- Infecciones
- Eventos cardiovasculares
- Otras ADR graves reportadas que incluyen reactivación de hepatitis B y reacciones relacionadas de perfusión PML.

Reacciones frente a la perfusión:

Los signos y síntomas sugestivos de una reacción relacionada a la perfusión se reportaron en más del 50% de pacientes en pruebas clínicas y principalmente se observaron durante la primera perfusión, normalmente en la primera hora a dos horas. Principalmente, estos síntomas incluyeron fiebre, resfríos y asperezas. Otros síntomas incluyeron enrojecimiento, angioedema, broncoespasmo, vómito, náusea, urticaria/sarpullido, mialgia, mareos, fatiga, dolor de cabeza, irritación de la garganta, rinitis, prurito, dolor, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, dispepsia, astenia y características del síndrome de lisis pulmonar. Las reacciones graves relacionadas a la perfusión (como broncoespasmo, hipotensión) se presentaron hasta en 12% de los casos. Las reacciones adicionales reportadas en algunos casos, fueron infarto del miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia reversible aguda. Las exacerbaciones de las condiciones cardíacas preexistentes como angina en el pecho o insuficiencia cardíaca congestiva o casos cardíacos severos (insuficiencia cardíaca, infarto del miocardio y fibrilación auricular), edema pulmonar, insuficiencia de órganos múltiples, síndrome de lisis tumoral, síndrome de liberación de citoquina, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria se reportaron en frecuencias bajas o desconocidas. La **incidencia de síntomas relacionados a la perfusión se redujo**

substancialmente con perfusiones posteriores y es <1% de pacientes por el octavo ciclo de Rituximab (que contiene) tratamiento.

Infecciones:

Rituximab induce a la depleción de célula B en cerca del 70-80% de pacientes, pero se asoció con la reducción de inmunoglobulinas séricas solo en una minoría de pacientes.

Las infecciones por Candida así como el zóster de Herpes se reportó en incidencias más altas del grupo que contiene Rituximab de los estudios aleatorizados. Se reportaron infecciones graves en cerca del 4% de pacientes tratados con monoterapia de Rituximab. Las frecuencias más altas de infecciones globales incluyeron las infecciones de grado 3 o 4 se observaron durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta 2 años cuando se compararon. No hubo toxicidad acumulada en términos de infecciones reportadas durante un período de tratamiento de dos años. Además, se reportaron otras infecciones virales serias nuevas, reactivadas o exacerbadas, algunas de las cuales fueron mortales con el tratamiento de Rituximab. La mayoría de pacientes recibieron Rituximab en combinación con la quimioterapia o como parte de un trasplante de célula hematopoyética. Los ejemplos de estas infecciones virales serias son infecciones causadas por los virus de herpes (Cytomegalovirus, Virus Varicella Zoster y Virus Herpes Simplex), virus JC (leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)) y virus de la hepatitis C. Los casos de PML mortales que ocurrieron luego de una progresión de la enfermedad y retratamiento también se reportaron en pruebas clínicas. Se reportaron casos de reactivación de hepatitis B, la mayoría de los cuales fueron personas que recibían Rituximab en combinación con la quimioterapia citotóxica. Se observó progresión del sarcoma Kaposi en pacientes expuestos a Rituximab con sarcoma Kaposi preexistente. Estos casos se presentaron en indicaciones no aprobadas y la mayoría de pacientes fueron VIH positivo. Rara vez se reportó Pneumocystis jirovecii.

Reacciones hematológicas adversas:

En las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab administradas cada 4 semanas, las anomalías hematológicas ocurrieron en una minoría de pacientes y normalmente fueron leves y reversibles. Se reportó neutropenia severa (grado 3/4) en 4.2%, anemia en 1.1% y trombocitopenia en 1.7% de los pacientes. Durante el tratamiento de mantenimiento con Rituximab hasta por 2 años, se reportaron leucopenia (5% vs 2%, grado 3/4) y neutropenia (10% vs 4%, grado 3/4) en una incidencia más alta en comparación a la observación. La incidencia de trombocitopenia fue baja (<1, grado 3/4) y no

hubo diferencia entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la incidencia más alta de neutropenia en pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció con una incidencia más altas de infecciones e infestaciones comparadas con pacientes tratados solo con quimioterapia. No hubo diferencias reportadas para las incidencias de anemia. Se reportaron algunos casos de la neutropenia tardía que ocurre en más de 4 semanas tras la última perfusión de Rituximab.

Se observaron en el estudio de Rituximab en pacientes con incrementos transitorios de macroglobulinemia de Waldenstrom, elevaciones en los niveles séricos IgM tras el inicio del tratamiento que se puede asociar con la hipersensibilidad y síntomas relacionados. El incremento transitorio de IgM normalmente regresó por lo menos al nivel de la línea base dentro de 4 meses.

Reacciones cardiovascular:

Las reacciones cardiovasculares durante las pruebas clínicas con monoterapia de Rituximab se reportaron en 18.8% de pacientes con la mayoría de casos reportados que son de hipotensión e hipertensión. Se reportaron casos de arritmia de grado 3 o 4 (incluyendo la taquicardia ventricular y supra ventricular) así como angina de pecho durante la perfusión. Durante el tratamiento de mantenimiento, la incidencia de trastornos cardiacos de grado $\frac{3}{4}$ fueron comparables entre los pacientes tratados con Rituximab y la observación. Se reportaron casos cardiacos como casos adversos graves (que incluye fibrilación auricular, infarto del miocardio, insuficiencia ventricular izquierda, isquemia del miocardio) en 3% de pacientes tratados con Rituximab comparados a <1% en observación. En estudios que evalúan Rituximab en combinación con la quimioterapia, la incidencia de arritmias cardiacas de grado 3 y 4, principalmente arritmias ventriculares tales como taquicardia y aleteo/fibrilación auricular fue más alto en el grupo R-CHOP (14 pacientes, 6.9%) como se comparó frente al grupo CHOP (3 pacientes 1.5%). Todas estas arritmias, ocurrieron en el contexto de una perfusión de Rituximab o estaban asociados con las condiciones de predisposición como fiebre, infección e infarto agudo de miocardio o enfermedades cardiovasculares y respiratorias preexistentes. No se observó diferencia entre el R-CHOP y grupo CHOP en la incidencia de otros casos cardiacos de grado 3 y 4 que incluyen insuficiencia cardiaca, enfermedad del miocardio y manifestaciones de la enfermedad de arteria coronaria.

Sistema respiratorio:

Se reportaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales, algunos con desenlaces fatales.

Eventos neurológicos:

Durante el período de tratamiento, se trataron a 4 pacientes (2%) con R-CHOP, todos con factores de riesgo cardiovascular, quienes experimentaron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos durante el primer ciclo del tratamiento. No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en el incidente de otros casos tromboembólicos. A diferencia de tres pacientes (1.5%) tuvieron eventos cerebrovasculares en el grupo CHOP, todos los cuales ocurrieron durante el período de seguimiento.

Se reportaron casos del síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES)/síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS). Los signos y síntomas incluyeron perturbación visual, dolor de cabeza, convulsiones y estado mental alterado con o sin estar asociado a la hipertensión. Un diagnóstico de PRES/RPLS requiere una confirmación por imágenes del cerebro. Los casos reportados han reconocido factores de riesgo para PRES/RPLS que incluye la enfermedad subyacente del paciente, hipertensión, terapia inmunosupresora y/o quimioterapia.

Trastornos gastrointestinales:

Se observó que la perforación gastrointestinal en algunos casos conllevaron a la muerte en pacientes que recibían Rituximab para el tratamiento del linfoma no Hodgkin. En la mayoría de estos casos, se administró Rituximab con quimioterapia.

Niveles IgG:

En las pruebas clínicas que evalúa el tratamiento de mantenimiento de Rituximab en el linfoma folicular retraído/refractario, los niveles IgG medios estaban debajo del límite menos del normal (LLN) (<7 g/L) luego del tratamiento de inducción en la observación y el grupo de Rituximab. En el grupo de observación, el nivel posterior IgG medio se incrementó por encima del LLN, pero permaneció constante en el grupo de Rituximab. La proporción de pacientes con niveles IgG por debajo del LLN fue cerca de 60% en el grupo Rituximab a lo largo del período de tratamiento de 2 años, mientras reduce el grupo de observación (36% luego de 2 años).

Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogamaglobulinaemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos y que requieren terapia de sustitución de

inmunoglobulina a largo plazo. Las consecuencias de depleción de célula B a largo plazo en pacientes pediátricos son desconocidas.

Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo:

Rara vez se han reportado necrosis epidérmica tóxica (síndrome Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlaces mortales.

Se han reportado otras reacciones adversas con Rituximab como infecciones febriles, depresión, nerviosismo, parestesia, hipostesia, agitación, insomnio, vasodilatación, ansiedad, disgeusia, neuropatía periférica, parálisis del nervio facial, neuropatía craneal, pérdida de otros sentidos, trastornos de lagrimeo, conjuntivitis, pérdida grave de la visión, tinnitus, dolor de oído, pérdida de la audición, neutropenia febril, edema periférico granulocitopenia, edema facial, LDH elevado, hipocalcemia, hipotensión ortostático, vasculitis leucocito clástico, aumento de tos, dolor en el pecho, enfermedad respiratoria, asma, hipoxia, infiltración pulmonar, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, anorexia, alargamiento abdominal, alopecia, sudoración, sudoraciones nocturnas, reacciones cutáneas graves vesiculares, hipertensión, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor tumoral, malestar general, síndrome de resfriado, escalofrío.

Experiencia luego de la comercialización:

Se reportan las siguientes reacciones voluntarias de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición del medicamento. Las decisiones para incluir estas reacciones en la etiqueta por lo general se basan en uno o más de los siguientes factores: (1) seriedad de la reacción, (2) frecuencia de reporte o (3) potencia de la conexión causal de Rituximab.

Hematológico: Pancitopenia prolongada, hipoplasia de la médula en grado 3-4 prolongado o neutropenia de inicio tardío, síndrome de hiperviscosidad en la macroglobulinemia de Waldenström e hipogammaglobulinemia prolongada.

Cardíaco: Insuficiencia cardíaca mortal

Eventos inmunes/autoinmunes: Uveítis, neuritis óptica, vasculitis sistémica, pleuritis, síndrome tipo lupus, enfermedad sérica, artritis poliarticular, vasculitis con sarpullido.

Infección: Infecciones virales que incluye la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), incremento en las infecciones mortales en linfoma asociado a VIH y una incidencia elevada reportada de infecciones grado 3 y 4.

Neoplasia: Progresión de la enfermedad del sarcoma Kaposi

Piel: Reacciones mucocutáneas grave

Gastrointestinal: Obstrucción de las deposiciones y perforaciones
Pulmonar: Enfermedad obliterante bronquiolitis mortal y enfermedad pulmonar intersticial mortal.

Experiencia de la artritis reumatoide:

El perfil de seguridad completo de Rituximab en artritis reumatoide se basa en datos de los pacientes de las pruebas clínicas y de la vigilancia luego de la comercialización. Las reacciones adversas más frecuentes se consideran debido a que la recepción de Rituximab fue IRR. La incidencia global de IRR en pruebas clínicas fue 23% con la primera perfusión y se redujo con las perfusiones posteriores. Las IRR graves fueron poco comunes (0.5% de pacientes) y se observaron principalmente durante la pauta inicial. Además, las reacciones adversas observadas en las pruebas clínicas RA para Rituximab, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) y reacciones tipo enfermedades séricas se observaron durante la experiencia luego de la comercialización.

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas al medicamento reportado en pruebas clínicas o durante la vigilancia poscomercialización que ocurre en pacientes con artritis reumatoide que reciben Rituximab

Clases del sistema del organismo	Efectos adversos
Infecciones e infestaciones	Infección en el tracto respiratorio superior, infecciones en el tracto urinario, bronquitis, sinusitis, gastroenteritis, pie de atleta, PML y reactivación de la hepatitis B.
Trastornos del sistema linfático y sanguíneo	Neutropenia, neutropenia tardía y reacción tipo enfermedad sérica.
Trastornos cardiacos	Angina de pecho, fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio y aleta auricular.
Trastornos del sistema inmune	Reacciones relacionadas a la perfusión (hipertensión, náusea, sarpullido, pirexia, prurito, urticaria, irritación de la garganta, enrojecimiento caliente, hipotensión, rinitis, asperezas, taquicardia, fatiga, dolor orofaríngeo, edema periférico, eritema).
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración	
	Reacciones relacionadas a la

	perfusión (edema generalizado, broncoespasmo, respiración silbante, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxis, reacción anafilactoide).
Trastornos nutricionales y del metabolismo	Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, parestesia, migraña, mareos y ciática.
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Alopecia, necrosis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson.
Trastornos psiquiátricos	Depresión y ansiedad
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulceración bucal y dolor abdominal superior.
Trastorno musculoesquelético	Artralgia, dolor muscular esquelético, osteoartritis y bursitis.
Investigaciones	Reducción de los niveles IgM e IgG

Pautas múltiples:

Las pautas múltiples del tratamiento se asocian con un perfil similar ADR al observado en la primera exposición siguiente. La velocidad de todos los ADR expuestos primeros a Rituximab fue más alta durante los primeros 6 meses y se redujeron. Mayormente, esto se debe al IRR (más frecuente durante la primera pauta de tratamiento), exacerbación RA e infecciones, todas las cuales fueron más frecuentes en los primeros 6 meses de tratamiento.

Reacciones relacionadas a la perfusión:

Los ADR más frecuentes tras la recepción de Rituximab en estudios clínicos fueron IRR. La incidencia de IRR se redujo con las perfusiones posteriores. La premedicación glucocorticoide intravenoso redujo significativamente la incidencia y severidad de IRR. La IRR grave con desenlaces fatales se reportó en el ajuste luego de la comercialización.

Anormalidades de laboratorio:

Se observó hipogammaglobulinaemia (IgG o IgM por debajo del nivel más bajo del normal) en pacientes RA tratados con Rituximab. No hubo aumento de velocidad en las infecciones globales o infecciones serias tras el desarrollo de IgG o IgM bajo. Se observó un pequeño número de casos espontáneos y literatura de hipogammaglobulinemia en pacientes pediátricos tratados con Rituximab, en algunos casos severos que requieren una terapia de sustitución inmunoglobulina a largo plazo. Se desconocen las consecuencias de la depleción de la célula B a largo plazo en pacientes pediátricos.

Interacciones:

En pacientes con CLL, Rituximab no alteró la exposición sistémica a fludarabina o ciclofosfamida. En ensayos clínicos de pacientes con RA, administración concomitante de metotrexato o ciclofosfamida alteró las farmacocinéticas de rituximab.

Dosificación y Grupo Etario:

Dosis recomendada para el linfoma no Hodgkin (NHL):

La dosis recomendada es 375 mg/m² como una perfusión intravenosa según los siguientes programas:

- NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular

Administrar una vez a la semana por 4 u 8 dosis.

- Retratamiento para NHL de células B con CD20 positivo retrasado o refractario, de bajo grado o folicular

Administrar una vez a la semana por 4 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo folicular previamente sin tratar

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta por 8 dosis. En pacientes con respuesta completa o parcial, iniciar el mantenimiento con Rituximab ocho semanas tras el término de Rituximab en combinación con quimioterapia. Administrar Rituximab como un agente de dosis única cada 8 semanas por 12 dosis.

- NHL de células B con CD20 positivo de bajo grado no progresivo tras la quimioterapia CVP de primera línea

Tras el término de 6 a 8 ciclos de quimioterapia CVP, administrar una vez a la semana por 4 dosis a intervalos de 6 meses a un máximo de 16 dosis.

- NHL de células B grandes difusas

Administrar el día 1 de cada ciclo de quimioterapia hasta 8 perfusiones.

Dosis recomendada para leucemia linfocítica crónica (CLL):

La dosis recomendada es:

- 375 mg/m² el día anterior al inicio de la quimioterapia FC, luego 500 mg/m² el día 1 de los ciclos 2-6 (cada 28 días).

Dosis recomendada para artritis reumatoide (RA):

- Administrar Rituximab como dos perfusiones de 1000 mg separadas por 2 semanas.
- Glucocorticoides administradas como metilprednisolona 100 mg vía intravenosa o su equivalente 30 minutos, antes de cada perfusión se recomienda reducir las incidencias y severidad de las reacciones de perfusión.
- Las pautas posteriores se deben administrar cada 24 semanas o en base a evaluación clínica, pero no antes de cada 16 semanas.
- Rituximab se administra en combinación con metotrexato.

Administración:

Administrar solo como perfusión intravenosa

No administrar como empujes intravenosos o bolos.

Premedicar antes de cada perfusión con acetaminofeno y un antihistamínico.

Para pacientes administrados con Rituximab según la velocidad de perfusión de 90 minutos, el componente glucocorticoide de su régimen quimioterapéutico se debe administrar antes de la perfusión. Para pacientes con RA, se recomienda metilprednisolona de 100 mg administrado vía intravenosa o su equivalente 30 minutos antes de cada perfusión.

Rituximab solo se debe administrar por un profesional de la salud con respaldo médico apropiado para manejar reacciones de perfusión severas que pueden ser mortales, si ocurren.

Primera perfusión de cada pauta

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/hr luego de los primeros 30 minutos, se puede aumentar en 50mg/hr cada 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Segunda perfusión de cada pauta

Las dosis posteriores de Rituximab se pueden administrar por perfusión a una velocidad inicial de 100 mg/hr y se incrementa por 100 mg/hr a intervalos de 30 minutos a un máximo de 400 mg/hr.

Para NHL folicular previamente sin tratar y pacientes DLBCL:

Si los pacientes no experimentaron un grado de perfusión 3 o 4 relacionado a casos adversos durante el ciclo 1, se puede administrar una perfusión de 90 minutos en un ciclo 2 con un régimen de quimioterapia que contiene glucocorticoides.

Iniciar a una velocidad de 20% de la dosis total proporcionada en los primeros 30 minutos y el 80% restante de la dosis total administrada durante los siguientes 60 minutos. Si se tolera la perfusión de 90 minutos en el ciclo 2, se puede usar la misma velocidad cuando se administra el sobrante del régimen de tratamiento (a lo largo del ciclo 6 al ciclo 8).

Los pacientes que tienen enfermedades cardiovasculares clínicamente significantes o que tienen un recuento de linfocitos circulantes $\geq 5000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no se deben administrar en perfusión de 90 minutos. Detener la perfusión o reducir la velocidad de infusión para las reacciones de perfusión. Continuar la infusión a la mitad de la velocidad previa si existe mejora de síntomas.

Ajustes de dosis:

Ajustes de dosis durante el tratamiento

No se recomiendan reducciones de la dosis de Rituximab. Cuando se administra Rituximab en combinación con la quimioterapia, se deben aplicar reducciones de dosis estándar para productos medicinales quimioterapéuticos.

Uso en personas de edad avanzada

No se requiere realizar ningún ajuste en pacientes de edad avanzada (edad > 65 años).

Vía de administración: Infusión Intravenosa

Condición de venta: Uso Institucional

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10- 5.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajustan al presente concepto

Plan de gestión de riesgos: debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, incluyendo las siguientes Observaciones:

-Implementar programa de acompañamiento de pacientes de alta intensidad para monitorización de riesgos potenciales, identificados y eventos adversos dentro del plan de farmacovigilancia.

-Allegar el material educativo a utilizar en profesionales de la salud y pacientes y descripción del programa de acompañamiento de pacientes a implementar.

-El PSUR/PBRER debe ser allegado en los tiempos establecidos por normas ICH, en la etapa post-comercialización, de ser aprobado el producto en el país.

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 RENOVAIONES

3.2.3.1. KIDROLASE ®

Expediente : 61142
Radicado : 2017088494
Fecha : 23/06/2017
Interesado : Industrial Farmacéutica Unión De Vértices De Tecnofarma S.A
Fabricante : Cenexi laboratories Thissen S.A

Composición: Cada frasco vial contiene 10000 U.I de L -asparaginasa

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Indicaciones: Leucemia aguda linfoblástica y mieloblastica, meningitis leucémicas linfoma no Hodgkin

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la asparaginasa o a uno de sus ingredientes, insuficiencia hepática y pancreática, mujeres en embarazo o en periodo de lactancia, fenitoina en caso de tratamiento de profilaxis, vacuna contra la fiebre amarilla, diabéticos insulín dependientes, edema de quincke, depresión de la medula osea

Precauciones y advertencias: Diabetes insulina-dependiente, este tratamiento puede exacerbar la diabetes.

- Debe instituirse profilaxis con corticoides 24 a 48 horas antes de iniciar el tratamiento de reinducción para prevenir la aparición de reacciones alérgicas.
- Los parámetros de coagulación (por lo menos aPTT, tiempo de coagulación RPTT, y niveles de fibrinógeno y antitrombina 111) deben evaluarse antes de iniciar el tratamiento y antes de cada inyección de Kidrolase®. Se debe indicar terapia de reemplazo si los niveles de fibrinógeno caen por debajo de 1g/l o si la AT 111 es inferior al 60%.

Si los niveles de fibrinógeno y AT 111 no pudieran recuperarse, interrumpir temporalmente el tratamiento y sólo reinstituirlo una vez que los datos de laboratorio hayan retornado a los valores normales.

- La función hepática y el recuento sanguíneo deben controlarse regularmente durante todo el tratamiento.
- Los niveles de glucosa y amilasa deben evaluarse a lo largo del tratamiento. Si hubiera aumento del nivel sérico de amilasa, suspender el tratamiento.
- La citolisis causa hiperuricemia, que debe ser controlada y -si fuera posible- prevenida

Reacciones adversas: Hipersensibilidad. Este es el efecto no deseado más común. La mayoría de las veces son reacciones del tipo urticaria edema de laringe, broncoespasmo o hipotensión, o hasta en algunos casos anafilaxis. Ante su aparición, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente y definitivamente.

Inhibición de síntesis de proteínas

Trastornos en la coagulación. Entre ellos

prolongación del tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina con hipofibrinogenemia, y disminución de antitrombina 111, plasminógeno y otros factores (VII, IX, X y VIII). Estos trastornos pueden ocasionar complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

- Hipoalbuminemia.
- Disminución del nivel sérico de insulina, con

Hiperglucemia.

- Inhibición de la actividad de la proteinlipasa:

Aumento de triglicéridos y colesterol séricos.

- Disminución de la concentración cerebral de L- asparagina o L-glutamina que produce hiperamonemia con signos clínicos de encefalopatía metabólica, tales como trastornos de la conciencia, con confusión estupor o coma en algunos pacientes.

* Otras reacciones

- Pancreatitis aguda, inclusive con casos fatales.

- Daño hepático colestático o hepatocelular, con o sin esteatosis.

- Vómitos y náuseas.

- Amenorrea, azoospermia

Interacciones: Para todos los agentes citotóxicos

- Anticoagulantes orales: estos son usados a menudo en pacientes con tumores debido al riesgo incrementado de trombosis. Debido a que cada paciente puede presentar diferencias considerables en la coagulación y debido a que puede haber interacciones entre los anticoagulantes orales y la quimioterapia anticancerosa, el RIN (Razón Internacional Normalizada) debe ser controlado más frecuentemente en las personas tratadas con estos medicamentos.

* Asociaciones contraindicadas

Fenitoína en tratamiento de profilaxis (interacción descrita con doxorrubicina, daunorrubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina, bleomicina, metotrexato): riesgo de convulsiones debido a que el agente citotóxico disminuye la absorción gastrointestinal de fenitoína o toxicidad incrementada o disminución de eficacia ya que la fenitoína aumenta el metabolismo hepático de la L-asparaginasa.

- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de infección generalizada fatal.

- Vacuna contra la fiebre amarilla: riesgo de infección generalizada fatal.

* Asociaciones desaconsejadas

- Vacunas vivas atenuadas (excepto para fiebre amarilla): riesgo de infección generalizada potencialmente fatal. El riesgo es mayor en los pacientes cuyos sistemas inmunitarios hayan estado comprometidos por la enfermedad subyacente. Siempre que sea posible, usar vacunas inactivadas (poliomielitis).

Combinaciones que requieren precaución al usarlas:

- Fenitoína, en pacientes previamente tratados

con quimioterapia (interacción descrita con doxorrubicina, daunorrubicina, carboplatino, cisplatino, carmustina, vincristina, vinblastina,

bleomicina, y metotrexato): riesgo de convulsiones ya que el agente citotóxico disminuye la absorción gastrointestinal de fenitoína. Temporalmente ca-administrar un anticonvulsivante benzodiacepínico.

* Combinaciones a tener en cuenta:

- Ciclosporina y, por extrapolación, sirolimus, tacrolimus (interacción descrita con doxorrubicina y etopósido) acción inmunosupresora excesiva, con riesgo de linfoproliferación.

Embarazo y lactancia: Contraindicado

Empleo en insuficientes hepáticos

Vía de administración: Intravenosa, Intratecal, Intramuscular

Dosificación y Grupo etario: El producto se reconstituye con 2,5 ml de agua para inyectable.

Una vez preparada la solución (producto reconstituido), ésta puede ser conservada hasta 24 horas, entre +2 e y +8 C.

• Vías I.V. (en solución isotónica de glucosa o de cloruro de sodio) o I.M.: 500 a 1.000 UI/kg/día en niños o 7.500 a 10.000 UI/m²/día en adultos.

- Régimen de inducción: todos los días, durante 6 a 21 días.

- Terapia de mantenimiento: 1 a 2 veces por semana.

- Ciclo de reinducción: todos los días, durante 5 a 15 días.

• Vía intratecal: 50 a 100 UI/kg/inyección.

• Instrucciones de uso y manipulación

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información actualizada de los informes periódicos de seguridad (PSUR-PBRER)

3.2.3.2. VIALEBEX® 20g / 100 mL

Expediente : 20049988
Radicado : 2017094591
Fecha : 06/07/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.
Fabricante : LFB Biomedicaments – LILLE

Composición: Cada vial por 100mL contiene 20g de Albumina Humana De Origen Plasmático

Forma farmacéutica: Solución inyectable para perfusión

Indicaciones: Restauración y mantenimiento del volumen sanguíneo circulante cuando se ha demostrado una deficiencia en el volumen y que la utilización de un coloide es adecuada.

La elección de albumina en vez de un coloide artificial depende de la situación clínica del paciente, basada en recomendaciones oficiales

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a la albumina o cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones especiales de empleo

En caso de alergia o de reacción anafiláctica, la administración debe ser suspendida inmediatamente. En caso de shock, se debe instaurar el tratamiento sistemático.

En todas las situaciones en donde la hipovolemia con sus consecuencias y la hemodilución pueden representar un riesgo particular para el paciente, se debe utilizar la albumina con precaución. Estas condiciones son por ejemplo: insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, varices esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágicas, anemia severa, anuria.

El poder coloide-osmótico de la albumina humana a 200 mg/mL (20%) es cuatro veces superior a la del plasma. Por consiguiente después de la administración de albumina concentrada, es conveniente tomar las medidas necesarias para asegurar una hidratación adaptada al paciente, que debe ser vigilada, con el fin de prevenir toda sobre carga circulatoria y toda hiperhidratación.

Las soluciones de albumina humana a 200 mg/mL (20%) son relativamente poco concentradas en electrolitos comparada con las soluciones de albumina humana a 40-50 mg/mL (4-5 %). los resultados electrolíticos del paciente deben ser vigilados después de la administración de la albumina se deben tomar las medidas necesarias para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

La solución de albumina no se debe diluir con agua para preparaciones inyectables debido a riesgo de hemólisis en el paciente.

Es necesario el seguimiento a la coagulación y al hematocrito después de la administración de un volumen importante. Se debe tener cuidado de asegurar una substitución adaptada de los otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos)

Se puede producir una hipovolemia cuando la posología y el flujo de administración no se adaptan al estado circulatorio del paciente, se debe interrumpir de inmediato la inyección en el momento en que aparezcan los primeros signos de sobre carga cardiovascular (cefaleas, disnea, turgencia de las venas yugulares vascular) o un aumento de la presión arterial, de la presión venosa o de un edema pulmonar.

Este medicamento contiene sodio (EEN marzo de 2009). Este medicamento contiene: 2,8 mg de sodio por ml, es decir 280 mg por vial o bolsa de 100 ml y 140 mg por vial o bolsa de 50 ml. esto debe ser tomado en consideración para los pacientes con una estricta dieta baja en sal.

Las medidas habituales de prevención de riesgo de transmisión de agentes infecciosos por los medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, incluyen la selección clínica de los donantes, la búsqueda de los marcadores específicos de infección en cada donador y sobre el pool de plasma así como la puesta en marcha en el procedimiento de manufactura de etapas efectivas para la inactivación/eliminación viral. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o de plasma humano, no se puede excluir totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto aplica también a los virus desconocidos o emergentes u otro tipo de agentes infecciosos.

No se ha reportado ningún tipo de contaminación viral por la albumina humana fabricada de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea Europea y los procedimientos establecidos.

Reacciones adversas: Las siguientes reacciones adversas, que son para la mayoría de ellas síntomas de alergia, han sido reportadas durante la vigilancia posterior a la comercialización:

Trastornos cardiacos:

Taquicardia

Desórdenes gastrointestinales:

Náuseas vómitos

Trastornos generales y condición del sitio de administración:

Sensación de ardor y hormigueo en el lugar de la inyección, escalofríos, fiebre, debilidad

Trastornos del sistema inmunológico:

Hipersensibilidad, reacciones alérgicas generalizadas o localizadas, shock anafiláctico

Trastornos del sistema nervioso:

Somnolencia, cefalalgia, hormigueo

Desórdenes psiquiátricos:

Inquietud

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Opresión en el tórax, disnea, broncoespasmo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Edema de Quincke, enrojecimiento, prurito, reacciones de urticaria localizadas o generalizadas

Trastornos vasculares:

Choque, hipotensión arterial, enrojecimiento.

Muy raramente, pueden ocurrir reacciones severas tales como shock severo. En estos casos, la infusión debe ser suspendida y debe iniciarse un tratamiento adecuado.

Rara vez, se pueden producir reacciones leves como rubor, urticaria, fiebre y náuseas. Estas reacciones normalmente desaparecen rápidamente cuando se reduce la velocidad de infusión o se detiene la infusión.

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Esto permite el seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud, que informen cualquier sospecha de reacciones adversas

Interacciones: Hasta la fecha no se conocen interacciones de la albumina con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología y forma de administración

La concentración, la posología y la velocidad de administración deben estar adaptadas a cada caso particular.

Dosis

La dosis a administrar depende de la estatura y peso del paciente, de la severidad del traumatismo o de la afección y de las pérdidas líquidas y proteicas continuas. La dosis necesaria debe ser determinada en función del volumen circulante a restaurar y no en función de las tasas plasmáticas de albumina.

Después de la administración de albumina humana, los siguientes parámetros hemodinámicos se deben controlar de forma periódica:

- Presión arterial y pulso
- Presión venosa central
- Presión arterial pulmonar
- Diuresis
- Electrolitos
- Hematocrito/hemoglobina

Este medicamento se puede utilizar en los prematuros y en los pacientes dializados.

Forma y vía de administración

La albumina humana puede ser administrada directamente por vía intravenosa o después de dilución con una solución isotónica por ejemplo, de glucosa a 50 mg/mL (5%) o solución de cloruro de sodio a 9 mg/mL (0.9 %).

El flujo de administración debe ser adaptado a cada caso particular y a sus diferentes indicaciones.

En los intercambios plasmáticos, el flujo de administración se debe ajustar a las tasas de depuración.

Para instrucciones sobre la dilución y manipulación del producto antes de la administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Versión Mayo de 2013
- Información para prescribir Versión Abril de 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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

3.2.3.3. AIMAFIX® 500

Expediente : 230598
Radicado : 2017098772
Fecha : 13/07/2017
Interesado : Kedrion S.P.A
Fabricante : Kedrion S.p.A

Composición: Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor IX de coagulación humano

Forma farmacéutica: Polvo y disolvente para solución para infusión

Indicaciones: AIMAFIX es una solución que contiene el factor IX de coagulación derivado de sangre humana. El factor IX es una proteína con acción antihemorrágica. AIMAFIX se utiliza en las siguientes terapias:

- Tratamiento y profilaxis (prevención) de la hemorragia en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX)
- Manejo de la deficiencia adquirida del factor IX

Contraindicaciones: No utilice AIMAFIX si es alérgico al factor IX o a alguno de los ingredientes de este medicamento.

Precauciones y advertencias: Antes de utilizar AIMAFIX hable con su médico o farmacéutico. Como ocurre con todos los productos de proteínas intravenosas, es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad tipo alérgico. AIMAFIX contiene trazas de proteínas humanas diferentes al factor IX. Si durante la administración de este medicamento observa alguno de los síntomas listados a continuación, interrumpa inmediatamente la utilización del medicamento y contacte a su médico ya que estos síntomas podrían ser signos iniciales de una reacción alérgica.

Pueden presentarse los siguientes síntomas:

- Urticaria,
- Urticaria generalizada
- Opresión en el pecho
- Sibilancias
- Hipotensión (disminución de la tensión arterial)

En caso de choque, el médico deberá realizar el tratamiento estándar para choque.

Si tiene antecedentes de reacciones alérgicas inducidas por heparina debe evitar la utilización de medicamentos que contenga esta sustancia. Después del tratamiento repetido con productos del factor IX de coagulación de plasma humano, los pacientes deben controlarse con relación al desarrollo de anticuerpos (inhibidores) neutralizantes.

Existen reportes en la literatura que muestran una correlación entre la aparición de anticuerpos que neutralizan el factor IX (inhibidores) y reacciones alérgicas. Por tanto, los pacientes que experimentan reacciones alérgicas deben evaluarse con relación a la presencia de inhibidores. Debe tenerse en cuenta que los pacientes

con inhibidores del factor IX pueden estar en mayor riesgo de anafilaxis (reacción alérgica severa y rápida) con la reexposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con productos que contienen al factor IX, las administraciones iniciales del factor IX deben realizarse, de acuerdo con el criterio del médico tratante, bajo observación médica donde pueda suministrarse la atención médica apropiada para reacciones alérgicas.

Tromboembolismo

Como la utilización de concentrados del factor IX se ha asociado históricamente con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas (complicaciones debidas a la producción anormal de coágulos de sangre), el riesgo es mayor con preparaciones de baja pureza, la utilización de productos que contienen el factor IX puede ser potencialmente peligrosa en pacientes con signos de fibrinólisis (disolución anormal de coágulos de fibrina que puede causar hemorragia) y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID, síndrome de trombohemorrágico adquirido). Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, debe iniciarse vigilancia clínica con relación a signos iniciales de coagulopatía trombótica y de consumo con las pruebas biológicas apropiadas cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes postoperatorios o en riesgo de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con AIMAfix con respecto al riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral de AIMAfix

Cuando los medicamentos se fabrican de sangre o plasma humano, se implementan algunas medidas para evitar que se transmitan infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma, y verificación de que no existe el riesgo de que porten infecciones
- Pruebas de cada donación y mezclas de plasmas para determinar la presencia de virus o infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen medidas durante el procesamiento de la sangre o el plasma que puedan inactivar o remover los virus. A pesar de estas medidas, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmitir una infección cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma. Esto también aplica a virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus de envoltura tales como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus de la hepatitis A (VHA) sin envoltura.

Las medidas tomadas tienen valor limitado con relación a los virus sin envoltura como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y para las personas cuyo sistema inmune se encuentra deprimido o que tienen algún tipo de anemia (por ejemplo, enfermedad drepanocítica o anemia hemolítica).

El médico recomendará la vacunación apropiada contra la hepatitis A y B si recibe regularmente concentrados del factor IX derivados de plasma.

Con el fin de mantener una relación de los lotes de producto recibidos por el paciente, se recomienda que cada vez que se reciba una dosis de Aimafix, se documente el nombre y número de lote del producto.

y adolescentes

Los datos disponibles no son suficientes para recomendar la utilización de Aimafix en niños menores de 6 años de edad. Las advertencias y precauciones de uso listadas en esta sección aplican tanto a poblaciones de adultos como pediátricas.

Otros medicamentos y Aimafix

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar algún otro medicamento.

No se tiene conocimiento de interacciones del concentrado de factor IX de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

No debe mezclarse Aimafix con otros medicamentos.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o lactando, cree que puede estar embarazada o planea tener un hijo, solicite a su médico o farmaceuta asesoría antes de tomar este medicamento.

No se han realizado estudios sobre reproducción en animales con el factor IX. Debido a la rara ocurrencia de hemofilia B en mujeres, no se encuentra disponible experiencia de utilización del factor IX durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, el factor IX debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia únicamente si está claramente indicado.

Conducción de vehículos y operación de máquinas

AIMAFIX no influye o influye de forma poco significativa sobre la capacidad de conducir vehículos y operar máquinas.

Aimafix contiene sodio y heparina

Aimafix 500 UI/10 ml contiene 41 mg de sodio. Deberá tenerse en cuenta esta información si se está bajo un régimen de dieta con control de sodio.

Este medicamento contiene heparina. La heparina puede producir reacciones alérgicas y reducir el recuento de glóbulos rojos que puede afectar el sistema de coagulación sanguínea. Si tiene antecedentes de reacciones alérgicas inducidas por heparina debe evitar la utilización de medicamentos que contienen heparina

Reacciones adversas: Como ocurre con todos los medicamentos, Aimafix puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Con la utilización de Aimafix pueden presentarse reacciones adversas conocidas por estar asociadas con la administración del factor IX de coagulación de plasma humano.

Si observa alguno de estos efectos secundarios, hable inmediatamente con su médico o contacte al hospital más cercano:

- Reacciones alérgicas serias (hipersensibilidad): inflamación rápida de la piel y las mucosas (angioedema). Este efecto secundario se ha observado raramente, y puede en algunos casos progresar a reacciones alérgicas agudas serias (anafilaxis), incluido choque.
- Se ha reportado síndrome nefrótico (condición de insuficiencia renal severa caracterizada por la pérdida de proteínas en la orina con reducción posterior de los niveles normales de proteína en la sangre) después de intento de inducción de tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.
- Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor IX. Si se presentan dichos inhibidores, la condición se manifestará como respuesta clínica insuficiente. En dichos casos, se recomienda que se contacte un centro especializado en hemofilia.
- Existe un posible riesgo de eventos tromboembólicos (producción anormal de coágulos de sangre) después de la administración de productos del factor IX, con un mayor riesgo para las preparaciones de baja pureza. La utilización de los productos del factor IX de baja pureza se ha asociado con casos de infarto de

miocardio, coagulación intravascular diseminada (coagulación diseminada en vasos sanguíneos), trombosis venosa (coágulos de sangre en las venas) y embolia pulmonar (coágulos de sangre en los pulmones). La utilización de factor IX de alta pureza raramente se asocia con dichos efectos secundarios.

Otros efectos secundarios:

- Ardor y picazón en el área de infusión
- Resfriados, rubefacción, urticaria, erupciones en todo el cuerpo (urticaria generalizada)
- Cefalea
- Disminución de la tensión arterial (hipotensión), agitación, excesivos latidos cardiacos (taquicardia), opresión en el pecho, sibilancias
- Somnolencia (letargia)
- Picazón o pérdida de la sensibilidad en las extremidades u otras partes del cuerpo (parestesia)
- Náusea, vómito

Estos efectos secundarios se han observado raramente, y pueden en algunos casos, progresar a anafilaxia severa (reacción alérgica rápida y severa), incluido choque. En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia severa (reacción alérgica rápida y severa), y han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX.

- Fiebre

Efectos secundarios adicionales en niños y adolescentes

No se encuentran disponibles datos específicos para población pediátrica.

Reporte de efectos secundarios

Si presenta efectos secundarios, hable con su médico o enfermera. Esto incluye posibles efectos secundarios no listados en este prospecto. Puede también reportar efectos secundarios vía el sistema de reporte nacional.

Mediante el reporte de efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información de la seguridad de este medicamento

Interacciones: Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar algún otro medicamento.

No se tiene conocimiento de interacciones del concentrado de factor IX de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

No debe mezclarse Aimafix con otros medicamentos

Vía de administración: Uso Intravenoso. El producto debe administrarse via intravenosa por inyección o infusión lenta.

Dosificación y Grupo etario: Utilice este medicamento exactamente como se lo indique el médico. Verifique con el médico o farmacéutico si tiene alguna duda.

Si se está autoadministrando el producto, utilice AIMAFIX exactamente como se indica en las instrucciones incluidas en “Instrucciones de uso apropiado”.

Utilice únicamente el equipo de inyección o infusión suministrado en el empaque ya que el tratamiento puede fallar como consecuencia de la absorción del factor IX de coagulación de plasma humano en las superficies internas de algunos equipos de infusión.

Si tiene dudas hable con su médico.

El tratamiento debe iniciarse bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

Su médico definirá la dosis y duración apropiada del tratamiento dependiendo de la severidad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y grado de la hemorragia y de la condición clínica.

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración deberá siempre orientarse hacia la eficacia clínica en cada caso.

Los productos del factor IX raramente requieren administrarse más de una vez al día.

Durante el transcurso del tratamiento, se aconseja la determinación apropiada de los niveles de factor IX para guiar la dosis a administrar y la frecuencia de repetición de las infusiones. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es particularmente indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de análisis de la coagulación (actividad del factor IX plasmático).

La respuesta al factor IX puede variar en cada paciente, alcanzando niveles diferentes de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Información adicional relacionada con la posología y duración del tratamiento se anexan al final de este inserto de empaque en la sección dedicada a médicos y profesionales de la salud

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017098772

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

3.2.3.4. GAMMANORM 1.6 mg/mL

Expediente : 20040003
Radicado : 2016184896 / 2017083940
Fecha : 14/06/2017
Interesado : Biospifar S.A

Composición: Cada mL contiene 165mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo: Tratamiento sustitutivo en adultos y niños en síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia.
- Inmunodeficiencia variable común (IDCVC).
- Inmunodeficiencia combinada severa (SCID).
- Deficiencia subclase IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes.
- Gammanorm no se debe administrar por vía intravenosa.
- Gammanorm no se debe administrar por vía intramuscular en casos de trombocitopenia grave y en otros trastornos de la hemostasia

Precauciones y advertencias: Si se administra por error Gammanorm en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar shock.

Ciertos efectos secundarios pueden ocurrir con más frecuencia en personas que están recibiendo Gammanorm por primera vez, o en raras ocasiones, al cambiar los productos de inmunoglobulina humana normal, o cuando se suspende el tratamiento por más de 8 semanas.

Este medicamento contiene 4,35 mmol (o 100 mg) de sodio por dosis (40 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio

Reacciones adversas: En casos raros GAMmanorm puede provocar caída de la presión arterial y reacción de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica) incluso en personas que lo toleraron.

Interacciones: Gammanorm puede debilitar el efecto de las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y varicela

Vía de administración: Sub Cutánea

Dosificación y Grupo etario: Terapia de reemplazo

El tratamiento debe ser iniciado y controlado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia. Puede necesitar ser individualizado para cada paciente dependiendo de la farmacocinética de la dosificación y la respuesta clínica.

Los siguientes regímenes de dosificación se dan como una guía.

Dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg.

Dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos para alcanzar un acumulado, dosis mensual del orden de 0,4-0,8 g / kg.

Los niveles valle deben medirse con el fin de ajustar el intervalo de dosis y la dosis.

Pacientes pediátricos

Al igual que con los adultos, deben medirse los niveles de IgG con el fin de ajustar el intervalo de dosis y la dosis.

Después de estado estacionario de IgG, la dosis de mantenimiento es aproximadamente 80 a 100 mg / kg / semana. Dosis mensual acumulada del orden de 0,4 hasta 0,8 g / kg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017006127 emitido en el Acta No. 8 numeral 3.1.3.2 de 2017 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

De acuerdo a lo anterior se allega la siguiente información:

- Reporte de actualizaciones del proceso de producción y la composición que no afectan la calidad seguridad o eficacia del producto
- Informe periódico de seguridad (PSUR) del producto Gammanorm 2012-2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.2 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 mL contiene 165 mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: Terapia de reemplazo: Tratamiento sustitutivo en adultos y niños en síndromes de inmunodeficiencia primaria tales como:

- Agammaglobulinemia congénita y hipogammaglobulinemia.
- Inmunodeficiencia variable común (IDCVC).
- Inmunodeficiencia combinada severa (SCID).

- Deficiencia subclase IgG con infecciones recurrentes.
- Terapia de reposición en mieloma o leucemia linfática crónica con hipogammaglobulinemia secundaria grave e infecciones recurrentes

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes.
- Gammanorm no se debe administrar por vía intravenosa.
- Gammanorm no se debe administrar por vía intramuscular en casos de trombocitopenia grave y en otros trastornos de la hemostasia

Precauciones y advertencias: Si se administra por error Gammanorm en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar shock.

Ciertos efectos secundarios pueden ocurrir con más frecuencia en personas que están recibiendo Gammanorm por primera vez, o en raras ocasiones, al cambiar los productos de inmunoglobulina humana normal, o cuando se suspende el tratamiento por más de 8 semanas.

Este medicamento contiene 4,35 mmol (o 100 mg) de sodio por dosis (40 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio

Reacciones adversas: En casos raros Gammanorm puede provocar caída de la presión arterial y reacción de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica) incluso en personas que lo toleraron.

Interacciones: Gammanorm puede debilitar el efecto de las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y varicela

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: Terapia de reemplazo

El tratamiento debe ser iniciado y controlado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia. Puede necesitar ser individualizado para cada paciente dependiendo de la farmacocinética de la dosificación y la respuesta clínica.

Los siguientes regímenes de dosificación se dan como una guía.

Dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg.

Dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos para alcanzar un acumulado, dosis mensual del orden de 0,4-0,8 g / kg.

Los niveles valle deben medirse con el fin de ajustar el intervalo de dosis y la dosis.

Pacientes pediátricos

Al igual que con los adultos, deben medirse los niveles de IgG con el fin de ajustar el intervalo de dosis y la dosis.

Después de estado estacionario de IgG, la dosis de mantenimiento es aproximadamente 80 a 100 mg / kg / semana. Dosis mensual acumulada del orden de 0,4 hasta 0,8 g / kg

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

3.2.3.4. BENEFIX 1000UI Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

Expediente : 20050154
Radicado : 2017097173
Fecha : 11/07/2017
Interesado : Pfizer S.A.S.
Fabricante : Wyeth Farma S.A.

Composición: Cada vial contiene 1000UI de Factor IX de Coagulación Recombinante (rfix nonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección IV

Indicaciones: BeneFIX® está indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones: BeneFIX® está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis.

frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasmo, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurren, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad.

Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales

(aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Reacciones adversas: La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Grupo de Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección ^k	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX ^c		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^o
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^a	Mareos; disgeusia	Somnolencia; temblor	

Grupo de Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Trastornos oculares			Deterioro visual ^l	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión ^e ; rubefacción ^f		Síndrome de la vena cava superior ^{o,p} ; trombosis venosa profunda ^o ; trombosis ^o ; tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^g ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ^h ; reacción en el sitio de infusión ^j ; dolor en el sitio de infusión ⁱ	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^{o,q}

^a incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis

^b incluyendo tos productiva

^c formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación

^d incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo

^e incluyendo disminución de la presión arterial

^f incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia

^g incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular

^h incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho

ⁱ incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión

^j incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión

^k incluyendo celulitis

^l incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa

^m incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal

ⁿ se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix[®] para tratar un episodio hemorrágico.

^o RAM identificado en postcomercialización

^p síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix[®] por infusión continua a través de un catéter venoso central

^q Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.

Interacciones: No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal

Vía de administración: La vía de administración es por vía Intravenosa (IV).

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B. El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,8 \pm 0,2$ (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,7 \pm 0,3$ (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,4 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía.

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C $\leq$ 2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana.

Población anciana

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto LL-PLD_Col_CDSv15.0_04Nov2016_v1
- Información para prescribir LLD_Col_CDSv15.0_04Nov2016_v1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 1000UI de Factor IX de Coagulación Recombinante (rfix nonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección IV

Indicaciones: BeneFIX® está indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

Contraindicaciones: BeneFIX® está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX®, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasma, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX® y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurren, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad.

Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinolisis o coagulación intravascular diseminada.

Acontecimientos cardiovasculares :En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con FIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Síndrome nefrótico: Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

Reacciones adversas: La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Grupo de Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección ^k	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX ^c		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^o
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^a	Mareos; disgeusia	Somnolencia; temblor	

Grupo de Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Trastornos oculares			Deterioro visual ^f	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión ^e ; rubefacción ^f		Síndrome de la vena cava superior ^{o,p} ; trombosis venosa profunda ^o ; trombosis ^o ; tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^g ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ^h ; reacción en el sitio de infusión ^j ; dolor en el sitio de infusión ⁱ	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^{o,q}

^a incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis

^b incluyendo tos productiva

^c formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación

^d incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasma

^e incluyendo disminución de la presión arterial

^f incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia

^g incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular

^h incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho

ⁱ incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión

^j incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión

^k incluyendo celulitis

^l incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa

^m incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal

ⁿ se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix[®] para tratar un episodio hemorrágico.

^o RAM identificado en postcomercialización

^p síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFix[®] por infusión continua a través de un catéter venoso central

^q Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.

Interacciones: No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal

Vía de administración: La vía de administración es por vía Intravenosa (IV).

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B. El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX®, requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX® puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,8 \pm 0,2$ (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	-----------------------

Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años de edad

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX® por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en $0,7 \pm 0,3$ (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,4 (UI/kg por UI/dL)
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	-----------------------

Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía.

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst

Dosis para Profilaxis

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C $\leq 2\%$), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana.

Población anciana

Los estudios clínicos de BeneFIX® no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX®, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10.

Farmacovigilancia: De acuerdo con el programa nacional de Farmacovigilancia los eventos adversos serios y no serios deben ser reportados en la página web del Invima.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2.3.5. TEGELINE® 50 mg / mL

Expediente : 20034901
Radicado : 2017094594
Fecha : 06/07/2017
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Fabricante : LFB Biomedicaments - LILLE

Composición: Cada vial contiene 2.5g de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Indicaciones terapéuticas

- Niños con SIDA congénito e infecciones recurrentes,
- Púrpura trombocitopénico primario idiopático.
- Síndrome de guillain barré.
- Enfermedad de kawasaki.
- Terapia de reemplazo en: Síndromes de inmunodeficiencia primaria como:
 - Agamaglobulinemia congénita o hipogamaglobulinemia
 - Inmunodeficiencia variable común
 - Inmunodeficiencia severa combinada
- Síndrome de Wiskott Aldrich.
- Mieloma o leucemia linfocítica crónica con hipogamaglobulinemia secundaria severa e infecciones recurrentes.
- Trasplante de médula ósea alogénica.
- Coadyuvante en el manejo de la Neuropatía Motora Multifocal NMM
- Indicado en el tratamiento de Poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIPD)

Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado en los casos siguientes:

- Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos de deficiencia de IgA en los que el paciente tiene anticuerpos contra la IgA.
- Hipersensibilidad conocida a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Precauciones y advertencias: Advertencias y precauciones especiales de empleo

TEGELINE contiene 100 mg de sacarosa por mL como excipiente. Si bien se han asociado casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda con el uso de muchos de los productos de IgIV comercializados, aquellos que contienen sacarosa como excipiente representan una gran parte del número total. Más adelante figura información adicional sobre la insuficiencia renal aguda.

Un diagnóstico de neuropatía motora multifocal (NMM) requiere un examen clínico en un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

El tratamiento de la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) con TEGELINE se debe iniciar por recomendación de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares.

Para la indicación “Tratamiento de brotes agudos de miastenia”, se recomienda la opinión de un centro de referencia certificado para neuropatías periféricas o enfermedades neuromusculares después de iniciar el tratamiento.

Algunas reacciones adversas graves al medicamento pueden estar relacionadas con la velocidad de infusión. Por lo tanto, se debe respetar estrictamente el caudal de infusión recomendado indicado en la sección 2. También se debe realizar un seguimiento exhaustivo y una observación cuidadosa de los pacientes para detectar cualquier signo de intolerancia que pudiera manifestarse durante el período de infusión.

Algunas reacciones anafilácticas, o hasta un choque, pueden aparecer con más frecuencia:

- en el caso de un caudal elevado de infusión intravenosa (ver la sección 4.2),
- en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia, con o sin deficiencia de IgA; sobre todo, durante la primera infusión de IgIV o si el tratamiento anterior con este medicamento se administró hace más de 8 semanas.

Normalmente, las complicaciones potenciales se pueden evitar asegurándose de que:

- el caudal de infusión se controla cuidadosamente;
- la dosis de IgIV se tolera, lo cual puede comprobarse mediante la administración de una infusión inicial lenta (1 mL/kg/h);
- se tiene en cuenta el contenido de glucosa (100 mg/mL de IgG) en caso de diabetes, dieta baja en azúcares o diabetes latente (en la que puede aparecer una glucosuria transitoria);
- se hace un estricto seguimiento de los pacientes durante todo el período de infusión para detectar posibles síntomas de intolerancia. Al finalizar la administración, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 20 minutos. Si se trata de la primera infusión con IgIV, los pacientes se deberán mantener en observación al menos 1 hora tras la administración.

La infusión se deberá interrumpir inmediatamente en caso de reacción alérgica o anafiláctica. En caso de choque, se deberá aplicar el tratamiento médico estándar correspondiente.

En todos los pacientes, la administración de TEGELINE requiere:

- una hidratación adecuada antes de iniciar la infusión de TEGELINE.

- un seguimiento diario de la diuresis durante el tratamiento,
- una medición de los niveles de creatinina sérica y de la uremia antes y durante el tratamiento,
- evitar el uso concomitante de diuréticos de asa o de medicamentos nefrotóxicos (ver sección 4.5).

Hipersensibilidad

Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad son raras. Estas pueden producirse en casos muy raros de deficiencia de IgA con anticuerpos anti-IgA. En muy raras ocasiones, la IgIV puede provocar una caída repentina de la presión arterial con una reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron previamente el tratamiento con IgIV.

Tromboembolia

Hay pruebas clínicas de una relación entre la administración de IgIV y la aparición de reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, que se supone están relacionadas con un incremento relativo de la viscosidad de la sangre producido por la administración de una cantidad elevada de inmunoglobulina a pacientes de riesgo. Deben tomarse todas las precauciones al recetar la infusión de IgIV en pacientes obesos y pacientes con factores de riesgo preexistentes de episodios trombóticos (edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de vasculopatía o episodios trombóticos, pacientes con trombofilia adquirida o hereditaria, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave y pacientes con enfermedades que incrementan la viscosidad de la sangre).

En los pacientes con riesgo de reacciones tromboembólicas, los productos con IgIV deben administrarse a la velocidad mínima de infusión y en la mínima dosis posible.

Insuficiencia renal aguda

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda en pacientes sometidos a terapia con IgIV. En la mayor parte de los casos, se identificaron factores de riesgo, como insuficiencia renal previa, diabetes, hipovolemia, obesidad, hipertensión arterial, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o una edad superior a los 65 años.

En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia renal, deberá administrarse la dosis mínima eficaz de Tegeline y reducirse la velocidad de infusión. Según la indicación clínica, las dosis de Tegeline pueden fraccionarse en particular en las indicaciones en las que las dosis administradas son más

elevadas, y puede considerarse una prolongación del intervalo entre los tratamientos.

En caso de insuficiencia renal, debe plantearse la interrupción de la administración de Tegeline.

Si bien estos casos de disfunción renal e insuficiencia renal aguda se han asociado con el uso de muchos de los productos de inmunoglobulina humana normal, que contienen diversos excipientes, como sacarosa, glucosa o maltosa, se ha observado que los que utilizan la sacarosa como estabilizante representan una gran parte del número total. En los pacientes de riesgo, debe considerarse el uso de preparados de IgIV que no contengan estos excipientes. Tegeline contiene sacarosa.

Interferencia con las pruebas serológicas

Después de la administración de inmunoglobulinas humanas normales, el incremento transitorio de la concentración de los diferentes anticuerpos transferidos puede dar lugar a la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

Este medicamento contiene anticuerpos antieritrocitarios, por lo que es posible que su administración provoque un resultado positivo en la prueba de Coombs de manera transitoria.

Agentes transmisibles

Cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no se pueden excluir totalmente las enfermedades infecciosas por la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a los patógenos de naturaleza aún desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce a través de:

- una selección de los donantes mediante una entrevista médica y las pruebas de detección de los tres virus patogénicos principales (VIH, VHB y VHC) en cada donación individual;
- el análisis de las mezclas de plasma para detectar el material genómico del virus de la hepatitis C;
- los procedimientos de inactivación y/o eliminación incluidos en el proceso de producción que se hayan validado a través de un virus modelo y se consideren eficaces para el VIH, el VHB y el VHC.

Los procedimientos de inactivación y/o eliminación de virus pueden tener un efecto limitado contra determinados virus sin envoltura particularmente resistentes.

Este medicamento contiene sodio y sacarosa.

Este medicamento contiene 0.35 mmol (o 8 mg) de sodio por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en el caso de pacientes con una dieta estricta baja en sal. Este medicamento contiene 1 g de sacarosa por cada 10 mL, lo cual se debe tener en cuenta en la ración diaria en caso de dieta baja en azúcares o diabetes

Reacciones adversas: Los efectos adversos asociados a la administración de IgIV aparecen con más frecuencia en pacientes que sufren inmunodeficiencias primarias.

Al igual que otros productos con IgIV, a veces se pueden producir reacciones como escalofríos/hipertermia que ocasionalmente pueden ir acompañados de dolor de cabeza, náuseas, vómitos, reacciones alérgicas, aumento o disminución de la presión arterial, artralgia, dolores lumbares moderados y mialgia.

El riesgo de que se produzca una reacción anafiláctica es mayor durante las infusiones intravenosas rápidas (ver la sección 4.2) en pacientes agammaglobulinémicos con deficiencia de IgA y en pacientes hipogammaglobulinémicos que nunca han recibido inmunoglobulinas humanas normales o cuyo último tratamiento con IgIV haya tenido lugar hace más de 8 semanas.

Se han observado casos raros de hipotensión y choque anafiláctico, incluso en pacientes que no habían sufrido reacciones de hipersensibilidad en inyecciones anteriores.

Se han detectado casos raros de hipertensión paroxística en pacientes que recibían IgIV.

Se han descrito casos de aumento de los niveles de creatinina sérica e/o insuficiencia renal aguda. En la mayor parte de los casos, se identificaron factores de riesgo, como insuficiencia renal previa, diabetes mellitus, hipovolemia, sobrepeso, hipertensión arterial, uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos o una edad superior a los 65 años (ver secciones 4.4 y 4.5).

Al igual que con otros productos con IgIV, se han descrito raros casos de reacciones cutáneas regresivas (a menudo eczematosas), raros casos de anemia hemolítica y/o hemólisis reversible, así como casos muy raros de aumentos transitorios de las transaminasas.

Se han observado casos de meningitis aséptica con IgIV, especialmente en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática. Este trastorno meningítico es reversible y desaparece a los pocos días de terminar el tratamiento.

En muy raras ocasiones, se han notificado reacciones tromboembólicas como embolia pulmonar, trombosis venosa y arterial (profunda y superficial), accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y coagulación intravascular diseminada.

También se puede observar una aparición temprana de leuconeutropenia asintomática rápidamente reversible, especialmente, en pacientes tratados con dosis altas.

Para obtener información sobre los agentes transmisibles.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación

Interacciones: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos

El uso concomitante de medicamentos que presentan una toxicidad renal aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda. Si tal combinación es necesaria durante el tratamiento con IgIV, se debe garantizar una hidratación adecuada y el seguimiento biológico de los valores renales.

Los medicamentos con un potencial nefrotóxico están representados principalmente por los medios de contraste yodados, los antiinflamatorios no esteroideos, los aminosidos, los organoplatinados, las dosis elevadas de metotrexato, la ciclosporina, el tacrolimus, algunos antiparasitarios como la pentamidina o algunos antivirales como el foscarnet, los «ciclovirs».

En asociación con un diurético del asa, se incrementa el riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular al iniciar o aumentar la posología de un tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora, un antagonista del receptor de angiotensina II o un inhibidor directo de la renina (ver sección 4.4).

Vacunas de virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede afectar la eficacia de las vacunas con virus vivos atenuados; por ejemplo, las vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Tras la administración de este producto, debe transcurrir

un lapso de al menos 6 semanas (preferiblemente 3°meses) antes de administrar vacunas con virus vivos atenuados.

Es posible que se necesite repetir la prueba de anticuerpos protectores tras la vacuna en aquellos pacientes a los que se les hayan administrado vacunas con virus vivos atenuados (sarampión, rubéola, paperas, varicela) durante las 2 semanas previas a la infusión de este producto con el fin de recurrir a dosis de recuerdo de las vacunas correspondientes si fuera necesario.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Posología

La dosis y el régimen de dosis dependen de la indicación (terapia de sustitución o inmunomodulación) y de la semivida de la inmunoglobulina humana normal intravenosa (IgIV) in vivo en pacientes con inmunodeficiencia.

En los pacientes obesos con un índice de masa corporal ≥ 30 , la dosis terapéutica de TEGELINE que se administra en caso de inmunomodulación debe reducirse un 20% o adaptarse al peso magro para evitar complicaciones renales agudas asociadas al aumento de la presión oncótica y de la viscosidad sanguínea. Esta medida no exime de observar una estrecha vigilancia de la función renal.

Tenga en cuenta las siguientes indicaciones con respecto al régimen de dosificación:

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen de dosificación debe alcanzar un nivel residual de IgG (medido antes de la siguiente infusión) de al menos 6 g/L. En caso de infecciones persistentes, los niveles residuales de IgG se pueden aumentar a 8 o 10 g/L. Se necesitan entre 3 y 6 meses a partir del inicio de la terapia para obtener el equilibrio. La dosis recomendada al inicio del tratamiento es de 0,4-0,8 g/kg en función de las circunstancias (infección), seguida de al menos 0,2 g/kg cada 3 semanas. La dosis necesaria para obtener niveles residuales de 6 g/L es de aproximadamente 0,3 g/kg/mes con un rango de 0,2 0,8 g/kg/mes. El intervalo entre las dosis varía entre 15 días y 1 mes. Si el paciente desarrolla infecciones, se necesitará administrar infusiones con mayor frecuencia.

En los tratamientos de sustitución de inmunodeficiencia primaria, las concentraciones de suero de IgG se deben medir antes de cada infusión con el fin de supervisar la actividad del tratamiento y, si procede, ajustar la dosis o el

intervalo de administración.

- Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia secundaria:

La dosis recomendada es de 0,2-0,4 g/kg cada 3 o 4 semanas con el fin de mantener niveles residuales de IgG (medidos antes de la siguiente infusión de IgIV) de entre 4 y 6 g/L como mínimo.

La terapia de sustitución en los casos de inmunodeficiencia primaria y secundaria se puede administrar en el domicilio de los pacientes tratados previamente con TEGELINE en el hospital durante un período mínimo de 6 meses y sin efectos adversos. El inicio y la supervisión de la administración deberán quedar a cargo del personal de enfermería o de una persona expresamente formada por el equipo del hospital responsable del paciente.

- Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI):

Para el tratamiento inicial, la dosis es de 0,8-1 g/kg/día el primer día, que se puede repetir el día 3, o de 0,4 g/kg al día durante un período de entre 2 y 5 días. El tratamiento se puede repetir si se produce una recaída de trombocitopenia grave.

- Síndrome de Guillain-Barré en adultos:

La dosis es de 0,4 g/kg/día durante 5 días.

- Neuropatía motora multifocal (NMM):

La posología en el tratamiento inicial es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días, cada 4 semanas durante 6 meses.

La posología en el tratamiento de mantenimiento es de 2 g/kg administrados durante un período de entre 2 y 5 días. El intervalo entre las administraciones de TEGELINE y la duración del tratamiento de mantenimiento se debe adaptar al tiempo transcurrido hasta la reaparición de los síntomas en cada paciente individual.

Si no se observan efectos terapéuticos, el tratamiento con TEGELINE se podrá interrumpir una vez transcurridos al menos 3 meses y después de un máximo de 6 meses de tratamiento.

- Polirradiculoneuropatías desmielinizantes inflamatorias crónicas (PDIC):

La posología de 2,0 g/kg administrada por un periodo de 5 días cada 4 semanas, durante un máximo de 4 meses, depende de la respuesta al tratamiento.

Se deberá evaluar la ausencia de efecto terapéutico después de cada ciclo de tratamiento y se considerará la interrupción del tratamiento tras 3 meses de tratamiento ineficaz.

- Enfermedad de Kawasaki:

Se debe administrar entre 1,6 y 2,0 g/kg en diferentes dosis durante un período de entre 2 y 5 días, o bien 2,0 g/kg en una única dosis. Los pacientes deben recibir un tratamiento paralelo de ácido acetilsalicílico.

Posología y forma de administración

Indicación	Dosis	Frecuencia de las inyecciones	Tratamiento asociado
Terapia de sustitución: Inmunodeficiencia primaria	- Dosis inicial: 0,4-0,8 g/kg - Dosis de mantenimiento: 0,2-0,8 g/kg	Cada 2-4 semanas para obtener niveles residuales de IgG de al menos 6 g/L. En caso de infecciones persistentes, los niveles residuales de IgG se pueden aumentar a 8 o 10 g/L. cada 3-4 semanas para obtener niveles residuales de IgG de al menos 4-6 g/L.	

Inmunodeficiencia secundaria	0,2-0,4 g/kg		
Inmunomodulación:			
Púrpura trombocitopénica idiopática	0,8-1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el día 1, con posibilidad de repetir el tratamiento 1 vez en un plazo de 3 días durante 2-5 días durante 5 días cada 4 semanas durante 6 meses	
Síndrome de Guillain-Barré en adultos	0,4 g/kg/día	El intervalo entre las administraciones y la duración del tratamiento de mantenimiento se debe adaptar al tiempo transcurrido hasta la reaparición de los síntomas en cada paciente individual.	
Neuropatía motora multifocal (NMM)	- Dosis inicial: 2 g/kg durante 2-5 días	cada 4 semanas durante un máximo de 4 meses según la respuesta al tratamiento	

Polirradicu- loneuropatías desmielinizantes inflamatorias	- Dosis de mantenimiento: 2 g/kg durante 2- 5 días 2 g/kg durante 5 días		
--	---	--	--

crónicas (PDIC)			
Enfermedad de Kawasaki	1,6-2,0 g/kg o 2 g/kg	en varias dosis durante 2-5 días en una dosis	ácido acetilsalicílico

Forma de administración

Tegeline se presenta como un polvo que se debe reconstituir con agua para inyecciones en el momento de la administración, tal como se describe en la sección 6.6.

La IgIV sólo se debe administrar por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

El caudal se debe ajustar en función de la tolerabilidad clínica y no debe exceder la cantidad de 1 mL/kg/h durante la primera media hora. Posteriormente se puede aumentar gradualmente hasta alcanzar un máximo de 4 mL/kg/h.

No utilice la solución si presenta un aspecto turbio o contiene sedimentos.

En los pacientes con factores de riesgo de insuficiencia renal, deberá administrarse la dosis mínima eficaz de Tegeline y reducirse la velocidad de infusión. Según la indicación clínica, las dosis de Tegeline pueden fraccionarse, en particular en las indicaciones en las que las dosis administradas son más elevadas, y puede considerarse una prolongación del intervalo entre los tratamientos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión AR/10E410/05
- Información para prescribir Versión AR/10E409/04

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto. Presentar la información de Posología y forma de administración de forma clara y ordenada

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe allegar información actualizada del PSUR-PBRER.

**3.2.3.6. EPOYET®1000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 2000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 3000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 4000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 10000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 20000UI/mL POLVO LIOFILIZADO
EPOYET® 40000UI/mL POLVO LIOFILIZADO**

Expediente : 1980826
Radicado : 2016109063 / 2017016392
Fecha : 09/02/2017
Interesado : Suiphar de Colombia S.A.

Fabricante : Biosidus S.A

Composición:

*Epojet®1000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoietina alfa Humana Recombinante: 1000UI

*Epojet®2000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoietina alfa Humana Recombinante: 2000UI

*Epojet®3000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoietina alfa Humana Recombinante: 3000UI

*Epojet®4000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoietina alfa Humana Recombinante: 4000UI

*Epojet®10000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoietina alfa Humana Recombinante: 10000UI

*Epojet®20000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoietina alfa Humana Recombinante: 20000UI

*Epojet®40000UI/mL:Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoietina alfa Humana Recombinante: 40000UI

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:Epojet® está indicado para:

*Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica:

Epojet® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con Epojet®.

Epojet® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

*Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina:

Epojet® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el

tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

***Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:**
En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, Epoyet® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses. Epoyet® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes. Epoyet® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormona- les, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.

No está indicado el uso de Epoyet® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

Epoyet® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

Tratamiento de la anemia del prematuro:

Epoyet® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 – 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

Contraindicaciones:

Epoyet® Está contraindicado contraindicado en pacientes con:

1. Hipertensión arterial no controlada.
2. Aplasia pura de serie roja luego de tratamiento previo con epoetina.
3. Hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.
4. Hipersensibilidad conocida a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.

Precauciones y Advertencias:

***Insuficiencia renal:**

En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a valores menores (13,5 vs 11,3 g/dl; 14 vs 10 g/dl). Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

***Pacientes con diagnóstico de cáncer:**

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la sobrevivencia general y/o incrementó el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, de cabeza y cuello, linfoides, de pulmón (de células no-pequeñas) y cervicales. Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardiovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea. Con el objetivo de minimizar los riesgos mencionados el nivel de hemoglobina no debe superar los 12 g/dl. Se recomienda utilizar sólo para el tratamiento de anemia asociada a quimioterapia mielosupresora concomitante y discontinuar su uso luego de haber completado el ciclo de quimioterapia.

***No se recomienda utilizar eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.**

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogénicas: Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogénicas.

Precauciones:

Inmunogenicidad:

Al igual que para todo producto que se administre por vía parenteral, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran manifestarse luego de la administración de Epoyet®. En los estudios clínicos se han reportado reacciones alérgicas menores y transitorias. No se observaron reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas serias con el uso de epoetina alfa.

Hematología:

Se ha comunicado exacerbación de la porfiria en pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa. Si bien este evento no se observa con frecuencia, deberá tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de porfiria.

*Pérdida o disminución de la respuesta: En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a la epoetina alfa deben descartarse las siguientes causas:

1. Déficit de hierro.
2. Infección, inflamación o neoplasia.
3. Pérdida de sangre oculta por materia fecal.
4. Disfunción de la médula ósea por patología hematológica asociada (talasemia, mielodisplasia, etc.).
5. Hemólisis.
6. Intoxicación por aluminio.
7. Déficit de vitamina B12 o ácido fólico.
8. Fibrosis quística.
9. Aplasia pura de la serie roja.

*Suplemento de hierro: Los requerimientos de hierro pueden incrementarse si los depósitos de hierro existentes fueron empleados para la eritropoyesis y en algunos pacientes puede ser necesaria necesario un suplemento de hierro. En algunos pacientes, la suplementación de hierro por vía oral puede ser insuficiente y requerir la administración de hierro sacarato por vía intravenosa.

*Interacciones con otras drogas: No hay evidencias de interacciones entre Epoyet® y otras drogas.

*Carcinogénesis y mutagénesis: El potencial carcinogénico carcinogénico de Epoyet® no ha sido evaluado. La epoetina alfa no induce mutaciones genéticas en bacterias ni aberraciones cromosómicas en células de mamíferos.

*Fertilidad: En ratas tratadas con dosis de 100 a 500 UI/kg de epoetina alfa por vía endovenosa, se observó una tendencia a un leve aumento de abortos.

*Embarazo: – FDA Categoría C: No hay suficientes estudios sobre el uso de Epoyet® durante el embarazo. Por tal motivo este producto sólo debe usarse en caso que se juzgue que el beneficio a obtener justifique el potencial riesgo para el feto. En ratas preñadas se observó aumento de las pérdidas fetales. En conejos tratados con dosis de 500 UI/Kg no se observó ningún efecto adverso.

*Lactancia: La eritropoyetina humana es un componente normal de la leche, aunque su papel en la misma no está claro. Se desconoce si Epoyet® es excretada excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan por leche materna, debe tenerse precaución en las mujeres que estén amamantando si reciben Epoyet®.

***Uso Pediátrico:** Si bien se han realizado múltiples estudios en recién nacidos, lactantes y niños mayores, demostrando que Epoyet® es efectivo y seguro para la prevención y el tratamiento de la anemia, no se ha establecido aún la seguridad de este producto a largo plazo.

Controles de laboratorio: Luego de iniciado el tratamiento, deberá controlarse la hemoglobina o el hematocrito 2 veces por semana hasta alcanzar el valor buscado (10 a 12 g/dl, o 30 a 36%, respectivamente). Una vez alcanzado ese valor deberán efectuarse controles semanales, durante cuatro semanas, para determinar si el mismo se mantiene estable. Posteriormente la determinación se hará a intervalos regulares.

Los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos y la determinación de la concentración de hemoglobina deberán realizarse en forma regular (cada 4 semanas). Se ha descrito moderado aumento del número de plaquetas en pacientes tratados con Epoyet®, no significativos desde el punto de vista clínico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica deberán controlarse regularmente los valores de urea, creatinina, potasio, fósforo y ácido úrico, ya que se han observado discretos aumentos de los valores de estos parámetros tanto en pacientes sometidos a diálisis como en aquellos en prediálisis.

***Dieta:** Al aumentar el hematocrito, se observa una mejoría en el apetito. Por esta razón la ingesta de alimentos en los pacientes en tratamiento con Epoyet® suele aumentar. En estas circunstancias debe tenerse cautela con los valores de potasio, ya que pueden aumentar como consecuencia de la mayor ingesta de alimentos.

***Manejo de la diálisis:** El tratamiento con Epoyet® provoca un aumento del hematocrito con disminución del volumen plasmático que puede afectar la eficacia de la diálisis.

Deben realizarse ajustes de la diálisis para impedir el aumento de los valores de urea, fósforo, potasio y creatinina.

En algunas ocasiones, puede ser necesario aumentar la dosis de heparina durante la diálisis para prevenir la obstrucción de la fístula.

Reacciones Adversas:

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

a) **Hipertensión arterial:** Más del 80% de los pacientes en hemodiálisis tienen antecedentes de hipertensión arterial. Cuando se inicia el tratamiento con epoetina alfa debe controlarse estrictamente la tensión arterial de los pacientes y adecuarse los tratamientos antihipertensivos así como también las restricciones alimentarias.

El 25% de los pacientes que reciben epoetina alfa sufren un aumento de la tensión arterial, requiriendo ajustes en la medicación antihipertensiva. Existe una probable relación entre la velocidad de aumento del hematocrito y la exacerbación de la tensión arterial, por lo que se recomienda reducir la dosis de Epoyet® si el hematocrito aumenta más de 4 puntos durante % en un período de 2 semanas.

b) Aplasia pura de células rojas: Dado que la epoetina alfa es una proteína, algunos pacientes pueden producir anticuerpos contra Epoyet®. Algunos casos de aplasia pura de la serie roja se han asociado con anticuerpos neutralizantes contra productos que contenían epoetina alfa. Todos los enfermos padecían de insuficiencia renal y recibían la droga por vía subcutánea. Dichos pacientes no podrán recibir Epoyet® ni ningún otro producto que contenga epoetina.

c) Eventos tromboticos: Se ha reportado un aumento de fenómenos tromboticos en pacientes en diálisis con patología cardiovascular evidente concomitante que recibieron epoetina alfa. Estos consistieron en trombosis de la fístula arteriovenosa, infarto agudo de miocardio y otros. Los eventos tromboticos se observaron en pacientes asignados a alcanzar valores de hematocrito mayores de 40%. Asimismo, este grupo tuvo aumento de la mortalidad. Durante la diálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para prevenir la trombosis de la fístula. Los niveles de hemoglobina mayores que 12 g/dl pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

d) Convulsiones: En ensayos clínicos con epoetina alfa se observó que 2,5% de pacientes adultos en diálisis tratados sufrieron convulsiones, generalmente asociadas a crisis de hipertensión arterial. Debe controlarse estrictamente la tensión arterial antes y durante el tratamiento. La epoetina alfa deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de episodios convulsivos.

*Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina:

A diferencia de los pacientes con insuficiencia renal, en este grupo no se ha reportado exacerbación de la hipertensión arterial, convulsiones ni eventos tromboticos.

*Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia:

Se ha observado una mayor incidencia de episodios tromboticos e incremento de mortalidad en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, asignadas a tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener niveles elevados de hemoglobina (12 a 14 g/dl).

***Albúmina (humana):**

Epoyet® contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. El riesgo de transmisión de enfermedades virales es extremadamente remoto, basado en los procesos de obtención de la albúmina y de manufactura del producto. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también es considerado remoto. No han sido identificados casos de transmisión de enfermedades virales por albúmina.

Interacciones: N/A

Dosificación y Grupo Etario:

***Tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica:**

La insuficiencia renal crónica es un cuadro clínico en el que se observa una progresiva disminución de la función renal en forma irreversible. El tratamiento con epoetina ha demostrado estimular la eritropoyesis en los pacientes con anemia e insuficiencia renal, requieran o no diálisis. La primera evidencia de la estimulación de la eritropoyesis es el aumento de los reticulocitos a los 8 días de haber iniciado el tratamiento; posteriormente, durante entre la 2ª y 6ª semanas, se observa el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. La velocidad y magnitud de este aumento dependen de la dosis inicial de epoetina alfa, los niveles basales de hematocrito y hemoglobina, las reservas de hierro y las situaciones clínicas que pueden provocar resistencia al tratamiento (estados inflamatorios, infecciosos, etc.). Antes del inicio del tratamiento con Epoyet® deben descartarse otras causas de anemia (ej., déficit de ácido fólico o vitamina B12) y corregir factores concomitantes que puedan agravar la anemia, en especial el déficit de hierro. Por lo tanto, deben realizarse estudios del metabolismo del hierro que incluyan ferremia, capacidad total de saturación y porcentaje de saturación de la transferrina, y ferritina sérica. Se recomienda que los pacientes tengan una saturación de transferrina mayor al 20% y más de 100 ng/dl de ferritina antes de iniciar el tratamiento con Epoyet®. Los niveles de hierro deben ser monitoreados y mantenidos en valores adecuados durante el tratamiento con epoetina. La tensión arterial debe controlarse previo al tratamiento, y monitorearse estrictamente durante el mismo.

La dosis inicial recomendada en pacientes adultos en hemodiálisis es de 50 UI/Kg/dosis por vía i.v. o de 40 UI/Kg/dosis vía s.c., tres veces por semana. Luego de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe modificarse de acuerdo al aumento alcanzado en los niveles de hemoglobina:

Si el aumento es de 1 g/dl o mayor: continuar con la misma dosis.

Si el aumento es inferior a 1 g/dl: aumentar la dosis, en incrementos de 25 UI/Kg/dosis. La dosis máxima sugerida es de 300 UI/Kg tres veces por semana. Una vez alcanzado el valor deseado, se puede reducir la dosis en un 30% y pasar

a la vía s.c. si es que el paciente había iniciado tratamiento por vía i.v. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente.

El 10% de los pacientes en diálisis requiere 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana, y otro 10% requiere 200 UI/Kg/dosis tres veces por semana; la dosis promedio de mantenimiento es de 75 UI/Kg/dosis tres veces por semana. Los ajustes de dosis deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, ya que la respuesta al cambio de dosis se evidencia luego de 2 a 6 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis responden al tratamiento de igual manera que los que están en diálisis. Las dosis recomendadas están entre 75 y 100 UI/Kg/semana; se recomienda usar la vía s.c. En pacientes pediátricos la dosis inicial recomendada es igual a la de los adultos. La dosis de mantenimiento depende del tamaño corporal.

Las dosis usadas habitualmente, en administración tres veces por semana, son:

- a) Peso inferior a 10 kg: 75 a 150 UI/Kg/dosis;
- b) Peso entre 10 y 30 kg: 60 a 150 UI/Kg/dosis;
- c) Peso superior a 30 kg: 30 a 100 UI/Kg/dosis.

La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

*Pacientes infectados por el virus VIH tratados con Zidovudina:

Epoyet® reduce el requerimiento transfusional y aumenta el hematocrito en los pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, dando como resultado un aumento significativo en la calidad de vida. Los pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/ml responden mejor al tratamiento, por lo que se recomienda realizar un dosaje de eritropoyetina previo al mismo. La dosis inicial recomendada es de 100 UI/Kg/dosis en adultos y 150 UI/Kg/dosis en niños, tres veces por semana, por vía i.v. o s.c. durante 8 semanas. La respuesta puede evaluarse a las 4 semanas de tratamiento. En caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria, esta dosis se puede incrementar de a 50 UI/Kg hasta un máximo de 300 UI/Kg tres veces por semana. La respuesta al tratamiento con epoetina alfa puede disminuir en presencia de infecciones o episodios inflamatorios.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de Epoyet® puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

*Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:

En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1ro y el 4to mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de Epoyet® que pueden emplearse:

a) Administración tres veces por semana: La dosis inicial recomendada es de 150 UI/Kg/dosis tres veces por semana por vía s.c. En caso de no obtenerse respuesta a las 8 semanas, la dosis se puede aumentar de a 50 UI/Kg/dosis hasta un máximo de 300 UI/Kg/dosis tres veces por semana. Si la hemoglobina llega a 12 g/dl o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, reducir la dosis en un 25%. Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados. En el caso de pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre los 6 meses y 18 años, las dosis reportadas fueron de 25 a 300 UI/Kg i.v. o s.c., tres a siete veces por semana.

b) Administración en dosis única semanal: La dosis inicial en adultos es de 40.000 UI, vía s.c., una vez por semana. Si luego de 4 semanas la hemoglobina no aumentó 1 g/dl, en ausencia de transfusión, la dosis de Epoyet® debe aumentarse a 60.000 UI. Si el tratamiento con Epoyet® produce una respuesta rápida, por ejemplo un aumento de hemoglobina mayor de 1 g/dl en un período de 2 semanas, la dosis debe reducirse en un 25%. La administración de Epoyet® debe interrumpirse si el valor de hemoglobina excede 13 g/dl, y reiniciarse con una dosis reducida en un 25% cuando la hemoglobina haya descendido a un nivel inferior a 12 g/dl. Se recomienda Discontinuar el tratamiento aproximadamente a las 4 semanas de haber terminado la quimioterapia. Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente a la dosis semanal de 60.000 UI luego de 4 semanas, es poco probable que respondan a dosis mayores de Epoyet®. En pacientes pediátricos se han utilizado dosis semanales de 10.000 a 20.000 UI.

c) Transfusión autóloga:

En pacientes con cirugía electiva (cadera, rodilla, etc.) en programa de autotransfusión se demostró que la utilización de epoetina alfa permite reducir la necesidad de transfusiones alogeneicas alogénicas.

La principal variable predictiva de respuesta al tratamiento es el valor de hemoglobina previo a la cirugía; los pacientes con niveles entre 10 y 13 g/dl son los que más se benefician con esta terapia. La dosis inicial es de 300 UI/Kg/día por vía s.c., comenzando 10 días antes de la cirugía y continuando hasta 4 días posteriores a la misma. Como esquema alternativo, puede administrarse en dosis únicas semanales de 600 UI/Kg vía s.c., los días 21, 14 y 7 previos a la cirugía y la cuarta dosis el día de la cirugía. Todos los pacientes deben recibir un suplemento.

de hierro adecuado, cuya administración deberá iniciarse a más tardar al comienzo del tratamiento con Epoyet® y continuar durante todo el curso del mismo.

d) **Anemia del prematuro:**

El uso de Epoyet® en la anemia del prematuro reduce los requerimientos transfusionales, medidos tanto en el número de pacientes transfundidos como en el volumen de sangre transfundido. La dosis recomendada es de 250 UI/Kg tres veces por semana, por vía s.c., a partir de la segunda semana de vida y durante ocho semanas.

Vía de Administración: Intravenosa/Subcutánea

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2016014498, emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de renovar el registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 24 de 2016, numeral 3.1.3.8., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

***Epoyet®1000UI/mL:** Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina alfa Humana Recombinante: 1000UI

***Epoyet®2000UI/mL:** Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina alfa Humana Recombinante: 2000UI

***Epoyet®3000UI/mL:** Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina alfa Humana Recombinante: 3000UI

***Epoyet®4000UI/mL:** Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina alfa Humana Recombinante: 4000UI

***Epoyet®10000UI/mL:** Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina alfa Humana Recombinante: 10000UI

***Epoyet®20000UI/mL:** Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina alfa Humana Recombinante: 20000UI

***Epoyet®40000UI/mL:** Cada vial con polvo liofilizado contiene Eritropoyetina alfa Humana Recombinante: 40000UI

Forma Farmacéutica: Polvo liofilizado para solución inyectable

Indicaciones: Epoyet® está indicado para:

***Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica:**

Epoyet® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con Epoyet®.

Epoyet® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

***Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina:**

Epoyet® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

***Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:**

En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, Epoyet® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses.

Epoyet® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros

factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes. Epoyet® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante. No está indicado el uso de Epoyet® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

Epoyet® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

Tratamiento de la anemia del prematuro:

Epoyet® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 – 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

Contraindicaciones:

Epoyet®. Está contraindicado en pacientes con:

1. Hipertensión arterial no controlada.
2. Aplasia pura de serie roja luego de tratamiento previo con epoetina.
3. Hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.
4. Hipersensibilidad conocida a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.

Precauciones y Advertencias:

***Insuficiencia renal:**

En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a valores menores (13,5 vs 11,3 g/dl; 14 vs 10 g/dl). Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

***Pacientes con diagnóstico de cáncer:**

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la supervivencia general y/o incrementó el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, de cabeza y cuello, linfoides, de pulmón (de células no-pequeñas) y cervicales. Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardiovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea. Con el objetivo de minimizar los riesgos mencionados el nivel de hemoglobina no debe superar los 12 g/dl. Se recomienda utilizar sólo para el tratamiento de anemia asociada a quimioterapia mielosupresora concomitante y discontinuar su uso luego de haber completado el ciclo de quimioterapia.

***No se recomienda utilizar eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.**

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogénicas: Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogénicas.

Precauciones:

Inmunogenicidad:

Al igual que para todo producto que se administre por vía parenteral, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran manifestarse luego de la administración de Epoet®. En los estudios clínicos se han reportado reacciones alérgicas menores y transitorias. No se observaron reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas serias con el uso de epoetina alfa.

Hematología:

Se ha comunicado exacerbación de la porfiria en pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa. Si bien este evento no se observa con frecuencia, deberá tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de porfiria.

***Pérdida o disminución de la respuesta:** En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a la epoetina alfa deben descartarse las siguientes causas:

- 1. Déficit de hierro.**
- 2. Infección, inflamación o neoplasia.**

3. Pérdida de sangre oculta por materia fecal.
4. Disfunción de la médula ósea por patología hematológica asociada (talasemia, mielodisplasia, etc.).
5. Hemólisis.
6. Intoxicación por aluminio.
7. Déficit de vitamina B12 o ácido fólico.
8. Fibrosis quística.
9. Aplasia pura de la serie roja.

***Suplemento de hierro:** Los requerimientos de hierro pueden incrementarse si los depósitos de hierro existentes fueron empleados para la eritropoyesis y en algunos pacientes puede ser necesaria necesario un suplemento de hierro. En algunos pacientes, la suplementación de hierro por vía oral puede ser insuficiente y requerir la administración de hierro sacarato por vía intravenosa.

***Carcinogénesis y mutagénesis:** El potencial carcinogénico carcinogénico de Epoyet® no ha sido evaluado. La epoetina alfa no induce mutaciones genéticas en bacterias ni aberraciones cromosómicas en células de mamíferos.

***Fertilidad:** En ratas tratadas con dosis de 100 a 500 UI/kg de epoetina alfa por vía endovenosa, se observó una tendencia a un leve aumento de abortos.

***Embarazo:** – FDA Categoría C: No hay suficientes estudios sobre el uso de Epoyet® durante el embarazo. Por tal motivo este producto sólo debe usarse en caso que se juzgue que el beneficio a obtener justifique el potencial riesgo para el feto. En ratas preñadas se observó aumento de las pérdidas fetales. En conejos tratados con dosis de 500 UI/Kg no se observó ningún efecto adverso.

***Lactancia:** La eritropoyetina humana es un componente normal de la leche, aunque su papel en la misma no está claro. Se desconoce si Epoyet® es excretada excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan por leche materna, debe tenerse precaución en las mujeres que estén amamantando si reciben Epoyet®.

***Uso Pediátrico:** Si bien se han realizado múltiples estudios en recién nacidos, lactantes y niños mayores, demostrando que Epoyet® es efectivo y seguro para la prevención y el tratamiento de la anemia, no se ha establecido aún la seguridad de este producto a largo plazo.

Controles de laboratorio: Luego de iniciado el tratamiento, deberá controlarse la hemoglobina o el hematocrito 2 veces por semana hasta alcanzar el valor buscado (10 a 12 g/dl, o 30 a 36%, respectivamente). Una vez alcanzado ese valor deberán efectuarse controles semanales, durante cuatro semanas, para determinar si el mismo se mantiene estable. Posteriormente la determinación se hará a intervalos regulares.

Los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos y la determinación de la concentración de hemoglobina deberán realizarse en forma regular (cada 4 semanas). Se ha descrito moderado aumento del número de plaquetas en pacientes tratados con Epoyet®, no significativos desde el punto de vista clínico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica deberán controlarse regularmente los valores de urea, creatinina, potasio, fósforo y ácido úrico, ya que se han observado discretos aumentos de los valores de estos parámetros tanto en pacientes sometidos a diálisis como en aquellos en prediálisis.

***Dieta:** Al aumentar el hematocrito, se observa una mejoría en el apetito. Por esta razón la ingesta de alimentos en los pacientes en tratamiento con Epoyet® suele aumentar. En estas circunstancias debe tenerse cautela con los valores de potasio, ya que pueden aumentar como consecuencia de la mayor ingesta de alimentos.

***Manejo de la diálisis:** El tratamiento con Epoyet® provoca un aumento del hematocrito con disminución del volumen plasmático que puede afectar la eficacia de la diálisis.

Deben realizarse ajustes de la diálisis para impedir el aumento de los valores de urea, fósforo, potasio y creatinina.

En algunas ocasiones, puede ser necesario aumentar la dosis de heparina durante la diálisis para prevenir la obstrucción de la fístula.

Reacciones Adversas:

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

a) **Hipertensión arterial:** Más del 80% de los pacientes en hemodiálisis tienen antecedentes de hipertensión arterial. Cuando se inicia el tratamiento con epoetina alfa debe controlarse estrictamente la tensión arterial de los pacientes y adecuarse los tratamientos antihipertensivos así como también las restricciones alimentarias.

El 25% de los pacientes que reciben epoetina alfa sufren un aumento de la tensión arterial, requiriendo ajustes en la medicación antihipertensiva. Existe una probable relación entre la velocidad de aumento del hematocrito y la exacerbación de la tensión arterial, por lo que se recomienda reducir la dosis de Epoyet® si el hematocrito aumenta más de 4 puntos durante % en un período de 2 semanas.

b) **Aplasia pura de células rojas:** Dado que la epoetina alfa es una proteína, algunos pacientes pueden producir anticuerpos contra Epoyet®. Algunos casos de aplasia pura de la serie roja se han asociado con anticuerpos neutralizantes contra productos que contenían epoetina alfa. Todos los enfermos padecían de insuficiencia renal y recibían la droga por vía subcutánea. Dichos pacientes no podrán recibir Epoyet® ni ningún otro producto que contenga epoetina.

c) **Eventos trombóticos:** Se ha reportado un aumento de fenómenos trombóticos en pacientes en diálisis con patología cardiovascular evidente concomitante que recibieron epoetina alfa. Éstos consistieron en trombosis de la fístula arteriovenosa, infarto agudo de miocardio y otros. Los eventos trombóticos se observaron en pacientes asignados a alcanzar valores de hematocrito mayores de 40%. Asimismo, este grupo tuvo aumento de la mortalidad. Durante la diálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para prevenir la trombosis de la fístula. Los niveles de hemoglobina mayores que 12 g/dl pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

d) **Convulsiones:** En ensayos clínicos con epoetina alfa se observó que 2,5% de pacientes adultos en diálisis tratados sufrieron convulsiones, generalmente asociadas a crisis de hipertensión arterial. Debe controlarse estrictamente la tensión arterial antes y durante el tratamiento. La epoetina alfa deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de episodios convulsivos.

***Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina:**

A diferencia de los pacientes con insuficiencia renal, en este grupo no se ha reportado exacerbación de la hipertensión arterial, convulsiones ni eventos trombóticos.

***Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia:**

Se ha observado una mayor incidencia de episodios trombóticos e incremento de mortalidad en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, asignadas a tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener niveles elevados de hemoglobina (12 a 14 g/dl).

***Albúmina (humana):**

Epoyet® contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. El riesgo de transmisión de enfermedades virales es extremadamente remoto, basado en los procesos de obtención de la albúmina y de manufactura del producto. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también es considerado remoto. No han sido identificados casos de transmisión de enfermedades virales por albúmina.

Interacciones:

No existen pruebas que indiquen que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros medicamentos. Los medicamentos que reducen la eritropoyesis pueden reducir la respuesta a la epoetina alfa.

Puesto que la ciclosporina se fija a los eritrocitos (GR), existe la posibilidad de interacción farmacológica. Si la epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, debe vigilarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y la dosis de ciclosporina debe ajustarse a medida que el hematocrito aumente.

No existen pruebas que indiquen una interacción entre la epoetina alfa y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) en lo que respecta a la diferenciación hematológica o la proliferación de muestras de biopsia de tumor in vitro.

En pacientes adultas con cáncer de mama metastásico, la coadministración subcutánea de 40.000 UI/ml de epoetina alfa con trastuzumab 6 mg/kg no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del trastuzumab.

Dosificación y Grupo Etario:

***Tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica:**

La insuficiencia renal crónica es un cuadro clínico en el que se observa una progresiva disminución de la función renal en forma irreversible. El tratamiento con epoetina ha demostrado estimular la eritropoyesis en los pacientes con anemia e insuficiencia renal, requieran o no diálisis. La primera evidencia de la estimulación de la eritropoyesis es el aumento de los reticulocitos a los 8 días de haber iniciado el tratamiento; posteriormente, durante entre la 2° y 6° semanas, se observa el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. La velocidad y magnitud de este aumento dependen de la dosis inicial de epoetina alfa, los niveles basales de hematocrito y hemoglobina, las reservas de hierro y las situaciones clínicas que pueden

provocar resistencia al tratamiento (estados inflamatorios, infecciosos, etc.). Antes del inicio del tratamiento con Epoyet® deben descartarse otras causas de anemia (ej., déficit de ácido fólico o vitamina B12) y corregir factores concomitantes que puedan agravar la anemia, en especial el déficit de hierro. Por lo tanto, deben realizarse estudios del metabolismo del hierro que incluyan ferremia, capacidad total de saturación y porcentaje de saturación de la transferrina, y ferritina sérica. Se recomienda que los pacientes tengan una saturación de transferrina mayor al 20% y más de 100 ng/dl de ferritina antes de iniciar el tratamiento con Epoyet®. Los niveles de hierro deben ser monitoreados y mantenidos en valores adecuados durante el tratamiento con epoetina. La tensión arterial debe controlarse previo al tratamiento, y monitorearse estrictamente durante el mismo.

La dosis inicial recomendada en pacientes adultos en hemodiálisis es de 50 UI/Kg/dosis por vía i.v. o de 40 UI/Kg/dosis vía s.c., tres veces por semana. Luego de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe modificarse de acuerdo al aumento alcanzado en los niveles de hemoglobina:

Si el aumento es de 1 g/dl o mayor: continuar con la misma dosis.

Si el aumento es inferior a 1 g/dl: aumentar la dosis, en incrementos de 25 UI/Kg/dosis. La dosis máxima sugerida es de 300 UI/Kg tres veces por semana. Una vez alcanzado el valor deseado, se puede reducir la dosis en un 30% y pasar a la vía s.c. si es que el paciente había iniciado tratamiento por vía i.v. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente.

El 10% de los pacientes en diálisis requiere 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana, y otro 10% requiere 200 UI/Kg/dosis tres veces por semana; la dosis promedio de mantenimiento es de 75 UI/Kg/dosis tres veces por semana. Los ajustes de dosis deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, ya que la respuesta al cambio de dosis se evidencia luego de 2 a 6 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis responden al tratamiento de igual manera que los que están en diálisis. Las dosis recomendadas están entre 75 y 100 UI/Kg/semana; se recomienda usar la vía s.c. En pacientes pediátricos la dosis inicial recomendada es igual a la de los adultos. La dosis de mantenimiento depende del tamaño corporal.

Las dosis usadas habitualmente, en administración tres veces por semana, son:

- a) **Peso inferior a 10 kg: 75 a 150 UI/Kg/dosis;**
- b) **Peso entre 10 y 30 kg: 60 a 150 UI/Kg/dosis;**
- c) **Peso superior a 30 kg: 30 a 100 UI/Kg/dosis.**

La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

***Pacientes infectados por el virus VIH tratados con Zidovudina:**

Epoyet® reduce el requerimiento transfusional y aumenta el hematocrito en los pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, dando como resultado un aumento significativo en la calidad de vida. Los pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/ml responden mejor al tratamiento, por lo que se recomienda realizar un dosaje de eritropoyetina previo al mismo. La dosis inicial recomendada es de 100 UI/Kg/dosis en adultos y 150 UI/Kg/dosis en niños, tres veces por semana, por vía i.v. o s.c. durante 8 semanas. La respuesta puede evaluarse a las 4 semanas de tratamiento. En caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria, esta dosis se puede incrementar de a 50 UI/Kg hasta un máximo de 300 UI/Kg tres veces por semana. La respuesta al tratamiento con epoetina alfa puede disminuir en presencia de infecciones o episodios inflamatorios.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de Epoyet® puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

***Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:**

En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1ro y el 4to mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de Epoyet® que pueden emplearse:

a) **Administración tres veces por semana:** La dosis inicial recomendada es de 150 UI/Kg/dosis tres veces por semana por vía s.c. En caso de no obtenerse respuesta a las 8 semanas, la dosis se puede aumentar de a 50 UI/Kg/dosis hasta un máximo de 300 UI/Kg/dosis tres veces por semana. Si la hemoglobina llega a 12 g/dl o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, reducir la dosis en un 25%. Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados. En el caso de pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre los 6 meses y 18 años, las dosis reportadas fueron de 25 a 300 UI/Kg i.v. o s.c., tres a siete veces por semana.

b) **Administración en dosis única semanal:** La dosis inicial en adultos es de 40.000 UI, vía s.c., una vez por semana. Si luego de 4 semanas la hemoglobina no aumentó 1 g/dl, en ausencia de transfusión, la dosis de Epoyet® debe aumentarse a 60.000 UI. Si el tratamiento con Epoyet® produce una respuesta rápida, por ejemplo un aumento de hemoglobina mayor de 1 g/dl en un período de 2 semanas, la dosis debe reducirse en un 25%. La administración de Epoyet® debe interrumpirse si el valor de hemoglobina excede 13 g/dl, y reiniciarse con una dosis reducida en un 25% cuando la hemoglobina haya descendido a un nivel inferior a 12 g/dl. Se recomienda Discontinuar el tratamiento aproximadamente a las 4 semanas de haber terminado la quimioterapia. Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente a la dosis semanal de 60.000 UI luego de 4 semanas, es poco probable que respondan a dosis mayores de Epoyet®. En pacientes pediátricos se han utilizado dosis semanales de 10.000 a 20.000 UI.

c) **Transfusión autóloga:**

En pacientes con cirugía electiva (cadera, rodilla, etc.) en programa de autotransfusión se demostró que la utilización de epoetina alfa permite reducir la necesidad de transfusiones alogénicas.

La principal variable predictiva de respuesta al tratamiento es el valor de hemoglobina previo a la cirugía; los pacientes con niveles entre 10 y 13 g/dl son los que más se benefician con esta terapia. La dosis inicial es de 300 UI/Kg/día por vía s.c., comenzando 10 días antes de la cirugía y continuando hasta 4 días posteriores a la misma. Como esquema alternativo, puede administrarse en dosis únicas semanales de 600 UI/Kg vía s.c., los días 21, 14 y 7 previos a la cirugía y la cuarta dosis el día de la cirugía. Todos los pacientes deben recibir un suplemento de hierro adecuado, cuya administración deberá iniciarse a más tardar al comienzo del tratamiento con Epoyet® y continuar durante todo el curso del mismo.

d) **Anemia del prematuro:**

El uso de Epoyet® en la anemia del prematuro reduce los requerimientos transfusionales, medidos tanto en el número de pacientes transfundidos como en el volumen de sangre transfundido. La dosis recomendada es de 250 UI/Kg tres veces por semana, por vía s.c., a partir de la segunda semana de vida y durante ocho semanas.

Vía de Administración: Intravenosa/Subcutánea

Condición de Venta: Venta con Fórmula Médica

Norma farmacológica: 17.2.0.0.N10

3.2.3.7. IMMUNOHBS® 540UI

Expediente : 19976182
Radicado : 2017016397 / 2017091666
Fecha : 29/06/2017
Interesado : Kedrion SPA

Composición: Cada mL contiene Inmunoglobulina Humana Anti Hepatitis, Proteínas Humanas 100-180mg de las cuales inmunoglobulina humana no menos del 90%.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: IMMUNOHBS se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.
- para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y, por lo tanto, prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:
 - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (es decir, las personas que no están vacunadas contra el virus de la hepatitis B; incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
 - en pacientes en hemodiálisis (es decir, en pacientes con grave insuficiencia renal que requiere una purificación de la sangre a través de un riñón artificial), hasta que la vacunación sea eficaz;
 - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;
 - en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (es decir, en las personas cuya vacunación no ha sido eficaz) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

Contraindicaciones: Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en IMMUNOHBS.

Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. IMMUNOHBS

contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.

En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento con IMMUNOHBS contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas.

Precauciones y advertencias: Prestar particular atención con IMMUNOHBS

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar IMMUNOHBS.

Quien le administra IMMUNOHBS debe asegurarse de que el producto no sea inyectado en un vaso sanguíneo, esto podría provocar una crisis aguda del sistema circulatorio, conocida como shock.

Si usted es portador de HBsAg, no existen ventajas en la administración de este producto.

Son raras las reacciones reales de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas anti-hepatitis B pueden causar una bajada brusca de presión en la sangre con trastornos respiratorios, desmayos, a veces fiebre y reacciones cutáneas (reacción anafiláctica). Esto puede suceder incluso si usted ha tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulinas.

Si su médico o quien le administra el medicamento, sospechase de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, deberá interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock, su médico deberá seguir el tratamiento médico estándar para el shock.

El producto contiene 3,9 mg de sodio por ml. Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta baja en sodio, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes.

Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;

- el control de cada donación para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA), .

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de IMMUNOHBs, se registren el nombre y el número de lote, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

Efectos sobre los análisis de sangre

Si debe hacer un análisis de sangre después que se le ha administrado IMMUNOHBs, comuníquelo al enfermero o al médico que usted ha tomado este medicamento.

IMMUNOHBs puede interferir con algunos análisis para los anticuerpos de los glóbulos rojos.

Población pediátrica

No se requieren medidas o controles específicos para la población pediátrica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con el médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Embarazo

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados y, por lo tanto, debe ser administrado con cuidado en mujeres embarazadas o madres que amamantan.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, IMMUNOHBs puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

La siguiente tabla ha sido elaborada en base a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas en base a las siguientes convenciones: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), no conocida (la frecuencia no puede ser definida en base a los datos disponibles).

No existen datos relevantes sobre la frecuencia de los efectos adversos obtenidos de estudios clínicos. Se han indicado los siguientes efectos adversos.

Interacciones: IMMUNOHBs no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

IMMUNOHBs puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados, como los del sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses.

Después de la administración de IMMUNOHBs debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En cambio, después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados, deberían pasar 3 o 4 semanas antes de administrar las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B. En caso de que sea necesaria antes la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario: Dosis

El médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted.

Las dosis generalmente utilizadas son las siguientes:

Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B:

Adultos

2000 UI cada 15 días.

Para el tratamiento a largo plazo, la dosificación debe tener en cuenta los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos. Se debe modificar dicha posología en el tratamiento a largo plazo para garantizar el mantenimiento de los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos.

Si es apropiado, se debe considerar el uso simultáneo de agentes virostáticos adecuados como estándar en la profilaxis de las reinfecciones de hepatitis B.

Población pediátrica

No existe un uso documentado de IMMUNOHBs en la población pediátrica para la profilaxis de las recaídas de la infección por virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.

Para prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:

Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

al menos 500 UI, en base a la intensidad de la exposición, lo antes posible después de la exposición, y preferentemente dentro de las 24-72 - horas siguientes.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8-12 UI/kg hasta un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta que la vacunación sea eficaz.

Prevención de la hepatitis B en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo antes posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. Puede ser necesario repetir la administración de las inmunoglobulinas anti-hepatitis B hasta que la vacunación sea eficaz.

En todas estas situaciones, se recomienda encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna y las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden ser inyectadas el mismo día, pero en lugares diferentes.

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti HBs no estimables) y para quienes es necesaria una prevención permanente, se puede considerar la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños, cada 2 meses; se considera que un título de anticuerpos de protección mínima es 10 mUI/ml

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora repuesta al Auto No. 2017007549 emitido mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.3.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para los productos de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto allegado mediante Radicado No. 2017016397

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.3.6., 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 mL contiene Inmunoglobulina Humana Anti Hepatitis, Proteínas Humanas 100-180mg de las cuales inmunoglobulina humana no menos del 90%.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: IMMUNOHBS se usa en las siguientes terapias:

- Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.
- para dar rápida disponibilidad de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y, por lo tanto, prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:
 - en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (es decir, las personas que no están vacunadas contra el virus de la hepatitis B; incluidas las personas que no están completamente vacunadas o cuyo ciclo de vacunación no se conoce);
 - en pacientes en hemodiálisis (es decir, en pacientes con grave insuficiencia renal que requiere una purificación de la sangre a través de un riñón artificial), hasta que la vacunación sea eficaz;
 - en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B;
 - en sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (es decir, en las personas cuya vacunación no ha sido eficaz) y para los cuales se requiere una prevención permanente por el riesgo persistente de contraer la hepatitis B.

Contraindicaciones: Si es alérgico (hipersensible) a las inmunoglobulinas humanas o a alguna sustancia contenida en IMMUNOHBS.

Por ejemplo, si usted tiene una deficiencia de inmunoglobulinas A (IgA), puede desarrollar anticuerpos contra la inmunoglobulina A en la sangre. IMMUNOHBS contiene pequeñas cantidades de IgA y, por lo tanto, podrían manifestarse graves reacciones alérgicas.

En este caso el médico debe evaluar el beneficio del tratamiento IMMUNOHBS contra el riesgo potencial de reacciones alérgicas.

Precauciones y advertencias: Prestar particular atención con IMMUNOHBs

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar IMMUNOHBs.

Quien le administra IMMUNOHBs debe asegurarse de que el producto no sea inyectado en un vaso sanguíneo, esto podría provocar una crisis aguda del sistema circulatorio, conocida como shock.

Si usted es portador de HBsAg, no existen ventajas en la administración de este producto.

Son raras las reacciones reales de hipersensibilidad.

Raramente, las inmunoglobulinas anti-hepatitis B pueden causar una bajada brusca de presión en la sangre con trastornos respiratorios, desmayos, a veces fiebre y reacciones cutáneas (reacción anafiláctica). Esto puede suceder incluso si usted ha tolerado tratamientos anteriores con inmunoglobulinas.

Si su médico o quien le administra el medicamento, sospechase de una reacción de tipo alérgico o anafiláctico, deberá interrumpir inmediatamente la inyección. En caso de shock, su médico deberá seguir el tratamiento médico estándar para el shock.

El producto contiene 3,9 mg de sodio por ml. Esto debe ser considerado, si usted sigue una dieta baja en sodio, en base a la cantidad total de producto que se le debe administrar.

Cuando los medicamentos son preparados a partir de la sangre o el plasma humano, se adoptan algunas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes.

Estas medidas incluyen:

- una atenta selección de los donantes de sangre y de plasma para asegurar que los donantes potencialmente infectados sean excluidos;**
- el control de cada donación para asegurarse de que no existan agentes infecciosos y/o virus;**
- la introducción, durante los procesos de elaboración, de fases capaces de inactivar o eliminar los virus.**

A pesar de estas medidas, cuando se administran especialidades medicinales preparadas de sangre o plasma humano, no se puede excluir completamente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto es válido también para los virus u otros tipos de agentes infecciosos, emergentes o desconocidos.

Las medidas adoptadas son consideradas eficaces para los virus con envoltura lipídica como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y para el virus sin envoltura lipídica de la hepatitis A (VHA), .

Las medidas adoptadas tienen un efecto limitado frente a los virus sin envoltura lipídica como el parvovirus B19.

Las inmunoglobulinas no han sido asociadas a infecciones de hepatitis A o de parvovirus B19 probablemente porque los anticuerpos contra estas infecciones, que están contenidos en el producto, tienen capacidad de protección.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que usted reciba una dosis de IMMUNOHBs, se registren el nombre y el número de lote, a fin de mantener la trazabilidad del lote utilizado.

Efectos sobre los análisis de sangre

Si debe hacer un análisis de sangre después que se le ha administrado IMMUNOHBs, comuníquelo al enfermero o al médico que usted ha tomado este medicamento.

IMMUNOHBs puede interferir con algunos análisis para los anticuerpos de los glóbulos rojos.

Población pediátrica

No se requieren medidas o controles específicos para la población pediátrica.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Consulte con el médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Embarazo

La seguridad de uso de este producto medicinal durante el embarazo no ha sido establecida mediante estudios clínicos controlados y, por lo tanto, debe

ser administrado con cuidado en mujeres embarazadas o madres que amamantan.

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos perjudiciales, durante el embarazo, en el feto o en el recién nacido.

Lactancia

Las inmunoglobulinas se excretan en la leche y pueden contribuir a la transmisión de anticuerpos protectores al recién nacido.

Fertilidad

La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no se deberían manifestar efectos adversos en la fertilidad.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

No se han observado efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Reacciones adversas: Al igual que todos los medicamentos, IMMUNOHBs puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La siguiente tabla ha sido elaborada en base a la clasificación por órganos y sistemas MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias han sido evaluadas en base a las siguientes convenciones: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); no común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), no conocida (la frecuencia no puede ser definida en base a los datos disponibles).

No existen datos relevantes sobre la frecuencia de los efectos adversos obtenidos de estudios clínicos. Se han indicado los siguientes efectos adversos.

Interacciones: IMMUNOHBs no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

Vacunas compuestas por virus vivos atenuados

IMMUNOHBs puede interferir con el desarrollo de una respuesta inmunitaria a las vacunas a base de virus vivos atenuados como los del sarampión, la rubéola, la parotiditis y la varicela. La administración de inmunoglobulinas

puede alterar la eficacia de estas vacunas por un periodo que puede durar hasta 3 meses.

Después de la administración de IMMUNOHBs debe pasar un intervalo de al menos 3 meses antes de efectuar la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En cambio, después de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados, deberían pasar 3 o 4 semanas antes de administrar las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B. En caso de que sea necesaria antes la administración de inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B, se debe efectuar una nueva vacunación tres meses después de la administración de las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario: Dosis

El médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted.

Las dosis generalmente utilizadas son las siguientes:

Para prevenir las recaídas de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B:

Adultos

2000 UI cada 15 días.

Para el tratamiento a largo plazo, la dosificación debe tener en cuenta los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos. Se debe modificar dicha posología en el tratamiento a largo plazo para garantizar el mantenimiento de los niveles séricos de anticuerpos anti HBsAg sobre el umbral de 100 UI/l en los pacientes VHB-ADN negativos y sobre 500 UI/l en los pacientes VHB-ADN positivos.

Si es apropiado, se debe considerar el uso simultáneo de agentes viroestáticos adecuados como estándar en la profilaxis de las reinfecciones de hepatitis B.

Población pediátrica

No existe un uso documentado de IMMUNOHBs en la población pediátrica para la profilaxis de las recaídas de la infección por virus de la hepatitis B después del trasplante de hígado debido a insuficiencia hepática causada por hepatitis B.

Para prevenir la hepatitis B en los siguientes casos:

Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:

al menos 500 UI, en base a la intensidad de la exposición, lo antes posible después de la exposición, y preferentemente dentro de las 24-72 - horas siguientes.

Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:

8-12 UI/kg hasta un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta que la vacunación sea eficaz.

Prevención de la hepatitis B en el recién nacido con madre portadora del virus de la hepatitis B, al nacer o lo antes posible después del nacimiento:

30-100 UI/kg. Puede ser necesario repetir la administración de las inmunoglobulinas anti-hepatitis B hasta que la vacunación sea eficaz.

En todas estas situaciones, se recomienda encarecidamente la vacunación contra el virus de la hepatitis B. La primera dosis de la vacuna y las inmunoglobulinas humanas anti-hepatitis B pueden ser inyectadas el mismo día, pero en lugares diferentes.

En sujetos que no han manifestado una respuesta inmunitaria después de la vacunación (anticuerpos anti HBs no estimables) y para quienes es necesaria una prevención permanente, se puede considerar la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños, cada 2 meses; se considera que un título de anticuerpos de protección mínima es 10 mUI/ml

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.2.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 2017016397

3.2.3.8. DYSPORE® 300 U

Expediente : 20032324
Radicado : 2017013975 / 2017098177
Fecha : 13/07/2017
Interesado : Ipsen Biopharm Limited
Fabricante : 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:

- 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.
- Tratamiento sintomático de espasticidad focal de extremidades superiores en adultos.

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- Torticolis espasmódica en adultos
- Blefaroespasma en adultos
- Espasmo hemifacial en adultos
- Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas
- Hiperhidrosis axilar en adultos
- Hiperhidrosis palmar en adultos

Contraindicaciones: Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias: Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de

ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o subclínica 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, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento

Reacciones adversas: Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración (debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros). También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

General

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasma, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular:

Trastornos del sistema nervioso

Raros: amiotrofia neurálgica

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Picazón

Raros: Sarpullido en la piel

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: debilidad general, fatiga, síndrome gripal, dolor/enrojecimiento en el sitio de inyección.

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

- Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Disfagia

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuente: Debilidad muscular

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuente: Astenia

Deformidad de pie equino debido a espasticidad focal.

- Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea

- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: debilidad muscular de las piernas, dolor muscular

- Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: incontinencia urinaria

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Modo de andar anormal

- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: lesión accidental debido a caídas.

Las lesiones accidentales debido a caídas y a la marcha anormal pueden deberse a la excesiva debilidad del músculo tratado y/o la prolongación local de Dysport a otros músculos que intervienen en la deambulación y el equilibrio.

Tortícolis espasmódica

- Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dolor de cabeza, mareo, paresia facial

- Trastornos oculares

Frecuentes: visión borrosa, agudeza visual reducida

Poco frecuentes: diplopía, ptosis

- Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Frecuentes: Disfonía, disnea

Raro: Aspiración

- Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: disfagia, boca seca

Poco frecuentes: Nausea

- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: Debilidad muscular

Frecuentes: Dolor de cuello, dolor músculo esquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez músculo esquelética

Poco frecuentes: Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasmos y el espasmo hemifacial

- Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: paresia facial

Poco frecuentes: parálisis del nervio VII.

- Trastornos oculares

Muy frecuentes: Ptosis

Frecuentes: Diplopía, ojos secos, lagrimeo

Raras: oftalmoplejía

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: edema de párpados

Raros: Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 4 estudios clínicos con 217 pacientes aproximadamente:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas

- Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Dolor de cabeza

Frecuente: Paresis facial (principalmente describe parálisis de frente)

Poco frecuente: Mareo

- Trastornos oculares

Frecuente: Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)

Poco frecuentes: Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía, Trastornos del movimiento de los ojos

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Prurito, rash

Raras: Urticaria

- Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Muy frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión.

- Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Interacciones: Los efectos de la toxina botulínica pueden aumentar por fármacos que interfieren directa o indirectamente con la función neuromuscular (e.j. aminoglucósidos, bloqueadores tipo curare no despolarizantes) por lo que deben ser usados con precaución en pacientes tratados con la toxina botulínica

Vía de administración: Intramuscular - Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos:

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades (U) y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única

Músculos inyectados	Dosis recomendada de DYSPORT (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 -200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 -200 U
Flexor Pollicis Longus	100 -200 U
Adductor Pollicis	25-50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 - 300 U
Subscapularis	150 - 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para la inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido

La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina botulínica tipo A y los músculos a inyectar.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad del producto, en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal:

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal.

Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares.

Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor.

La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Tortícolis espasmódica:

Las dosis recomendadas para la tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso del tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.
- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.
- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.
- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos.

profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

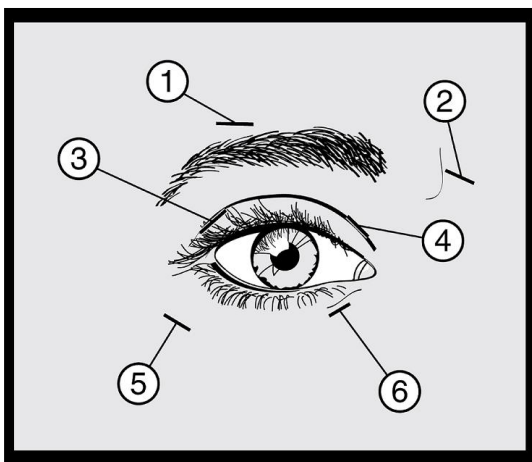
Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.

Hiperhidrosis Axilar:

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila.

La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

Hiperhidrosis palmar:

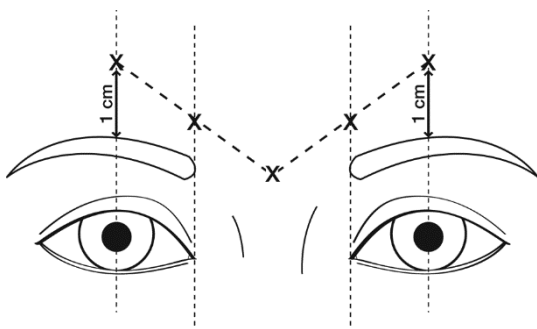
Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Líneas glaberales moderadas a severas:

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local.

Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30.

La dosis recomendada es 50 unidades (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al músculo elevador del párpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- Análisis de las causas de la falla, por ejemplo. músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.
- Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.

Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No.

10 de 2017, numeral 3.1.3.5., para continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica para continuar con el proceso de renovación
- Inserto Versión CCSI, V.9.0 de Agosto 2016
- Información para prescribir Versión CCSI, V.9.0 de Agosto 2016

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 10 de 2017, numeral 3.1.3.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

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:

- 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.
- Tratamiento sintomático de espasticidad focal de extremidades superiores en adultos.

Dysport también está indicado para los siguientes tratamientos:

- Torticolis espasmódica en adultos
- Blefaroespasma en adultos
- Espasmo hemifacial en adultos
- Hiperhidrosis axilar en adultos
- Hiperhidrosis palmar en adultos

- **El uso para mejorar la apariencia de líneas glabellares moderadas a severas no está relacionado con la recuperación o mantenimiento de la capacidad funcional o vital de las personas**

Contraindicaciones: Dysport está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Dysport o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

Precauciones y advertencias: Se han reportado efectos adversos como resultado de la distribución de la toxina en sitios alejados del sitio de administración, los cuales, en algunos casos están asociados con disfagia, neumonía y/o debilidad importante, muy rara vez, con la muerte. Los pacientes tratados con dosis terapéuticas pueden presentar debilidad muscular excesiva. El riesgo de ocurrencia de dichas reacciones adversas se puede reducir utilizando la dosis mínima efectiva y no excediendo la dosis recomendada.

Dysport® solamente debe ser usado con precaución y bajo estricta supervisión médica cercana en pacientes con evidencia clínica o subclínica 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, dermatocalasia excesiva, cicatrices y cualquier alteración a esta anatomía, como resultado de intervenciones quirúrgicas previas, deben ser tenidas en consideración. Se debe tener precaución cuando el músculo objetivo muestra excesiva debilidad o atrofia.

Se debe tener especial consideración antes de la inyección de pacientes quienes hayan experimentado una reacción alérgica previa a productos que contienen toxina botulínica tipo A. El mayor riesgo de una reacción alérgica debe considerarse en relación al beneficio del tratamiento.

Reacciones adversas: Se han reportado los efectos secundarios relacionados con la distribución de la toxina lejos del sitio de administración (debilidad muscular exagerada, disfagia, aspiración/neumonía por aspiración, con desenlace fatal en algunos casos muy raros). También se han reportado casos de hipersensibilidad después de su comercialización.

General

Las siguientes reacciones adversas se observaron en pacientes tratados para una variedad de indicaciones que incluyen blefaroespasmos, espasmo hemifacial, tortícolis y espasticidad asociada con parálisis cerebral o accidente cerebrovascular:

Trastornos del sistema nervioso

Raros: amiotrofia neurálgica

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Picazón

Raros: Sarpullido en la piel

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: debilidad general, fatiga, síndrome gripal, dolor/enrojecimiento en el sitio de inyección.

Adicionalmente, se reportaron las siguientes reacciones adversas específicas a las indicaciones individuales:

Espasticidad focal que afecta a las extremidades superiores

- Trastornos gastrointestinales

Poco frecuente: Disfagia

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuente: Debilidad muscular

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuente: Astenia

Deformidad de pie equino debido a espasticidad focal.

- Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea

- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: debilidad muscular de las piernas, dolor muscular

- Trastornos renales y urinarios

Frecuentes: incontinencia urinaria

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Modo de andar anormal

- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuentes: lesión accidental debido a caídas.

Las lesiones accidentales debido a caídas y a la marcha anormal pueden deberse a la excesiva debilidad del músculo tratado y/o la prolongación focal.

de Dysport a otros músculos que intervienen en la deambulación y el equilibrio.

Tortícolis espasmódica

- **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Dolor de cabeza, mareo, paresia facial

- **Trastornos oculares**

Frecuentes: visión borrosa, agudeza visual reducida

Poco frecuentes: diplopía, ptosis

- **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino**

Frecuentes: Disfonía, disnea

Raro: Aspiración

- **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: disfagia, boca seca

Poco frecuentes: Náusea

- **Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo**

Muy frecuentes: Debilidad muscular

Frecuentes: Dolor de cuello, dolor músculo esquelético, mialgia, dolor en las extremidades, rigidez músculo esquelética

Poco frecuentes: Atrofia muscular, trastornos en la mandíbula

La disfagia aparentemente está relacionada con la dosis y ocurre con mayor frecuencia luego de la inyección en el músculo esternocleidomastoideo. Se requerirá dieta blanda hasta que los síntomas desaparezcan.

Se espera que estos efectos secundarios desaparezcan en dos a cuatro semanas.

Blefaroespasma y el espasmo hemifacial

- **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: paresis facial

Poco frecuentes: parálisis del nervio VII.

- **Trastornos oculares**

Muy frecuentes: Ptosis

Frecuentes: Diplopía, ojos secos, lagrimeo

Raras: oftalmoplejía

- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

Frecuentes: edema de párpados

Raros: Entropión

Los efectos secundarios pueden ocurrir debido a inyecciones profundas o mal aplicadas de Dysport paralizando temporalmente otros grupos de músculos cercanos.

Hiperhidrosis axilar

Se reportaron las siguientes reacciones adversas en 4 estudios clínicos con

217 pacientes aproximadamente:

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Sudoración compensatoria

Hiperhidrosis Palmar

Puede presentarse debilidad de los músculos adyacentes y dolor en el sitio de inyección.

Tratamiento de líneas glabellares moderadas a severas

- **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuente: Dolor de cabeza

Frecuente: Paresis facial (principalmente describe parálisis de frente)

Poco frecuente: Mareo

- **Trastornos oculares**

Frecuente: Astenopía, ptosis, edema parpebral, aumento de lagrimeo, ojos secos, contracciones musculares (espasmos en los músculos alrededor de los ojos)

Poco frecuentes: Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía, Trastornos del movimiento de los ojos

- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Prurito, rash

Raras: Urticaria

- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**

Muy frecuentes: Reacciones en el sitio de inyección (ej. Eritema, edema, irritación, rash, prurito, parestesia, dolor, molestias, escozor y contusión.

- **Trastornos del sistema inmunológico**

Poco frecuentes: Hipersensibilidad

Interacciones: Los efectos de la toxina botulínica pueden aumentar por fármacos que interfieren directa o indirectamente con la función neuromuscular (e.j. aminoglucósidos, bloqueadores tipo curare no despolarizantes) por lo que deben ser usados con precaución en pacientes tratados con la toxina botulínica

Vía de administración: Intramuscular - Subcutánea

Dosificación y Grupo etario: Espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en adultos:

La dosificación en sesiones de tratamiento iniciales y secuenciales se debe adaptar para cada individuo, con base en el tamaño, el número y el sitio de los músculos involucrados, la gravedad de la espasticidad, la presencia de debilidad muscular local, la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, y / o la historia de eventos adversos. En los ensayos clínicos, las dosis de 500 Unidades (U) y 1000 Unidades se dividieron entre los músculos seleccionados como se muestra a continuación.

Generalmente, no más que 1 mL debe ser administrado en el sitio como inyección única

Músculos inyectados	Dosis recomendada de DYSPORT (U)
Flexor carpi radialis (FCR)	100-200 U
Flexor carpi ulnaris (FCU)	100 - 200 U
Flexor digitorum profundus (FDP)	100 -200 U
Flexor digitorum superficialis (FDS)	100 -.200 U
Flexor Pollicis Longus	100 -200 U
Adductor Pollicis	25-50 U
Brachialis	200 - 400 U
Brachioradialis	100 - 200 U
Biceps Brachii (BB)	200 - 400 U
Pronator Teres	100 - 200 U
Triceps Brachii (cabeza larga)	150 - 300 U
Pectoralis Major	150 – 300 U
Subscapularis	150 – 300 U
Latissimus Dorsi	150 - 300 U

Aunque la localización real de los sitios de inyección se puede determinar por palpación, se recomienda el uso de una técnica guía para la inyección, por ejemplo, la electromiografía, la estimulación eléctrica o el ultrasonido. La mejoría clínica se puede esperar una semana después de la inyección y puede durar hasta 20 semanas. Las inyecciones pueden repetirse cada 12-16 semanas o según sea necesario para mantener la respuesta, pero no más frecuentemente que cada 12 semanas. El grado y el patrón de la espasticidad muscular en el momento de re-inyección pueden requerir modificación en la dosis de toxina botulínica tipo A y los músculos a inyectar.

Niños: No se han demostrado ni la seguridad ni la efectividad del producto, en el tratamiento de la espasticidad focal que afecta las extremidades superiores en niños.

Pacientes mayores (≥ 65 años): La experiencia clínica no ha identificado diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y los adultos más jóvenes. En general, los pacientes mayores se deben observar para evaluar su tolerabilidad a Dysport, debido a la mayor frecuencia de enfermedades concomitantes y de otras terapias con medicamentos.

Deformidad dinámica del pie equino debido a espasticidad focal:

La dosis inicial recomendada es de 20 unidades/kg de peso corporal administrada en una dosis dividida en ambos músculos de las pantorrillas. Si solamente está afectada una de las pantorrillas, debe utilizarse una dosis de 10 unidades/kg de peso corporal.

Las dosis iniciales deberán disminuirse si la evidencia sugiere que esta dosis puede provocar debilidad excesiva de los músculos objetivo, como es el caso de pacientes cuyos músculos objetivo son pequeños o pacientes que requieren inyecciones concomitantes en otros grupos musculares. Tras evaluar la respuesta a la dosis inicial, el tratamiento subsiguiente puede valorarse en la escala de 10 unidades/kg y 30 unidades/kg dividido entre ambas piernas. La dosis máxima administrada no debe exceder de 30 unidades/kg o 1000 unidades, si este valor es menor.

La administración debe dirigirse principalmente al músculo gastrocnemio, aunque también deben considerarse las inyecciones en los músculos sóleo y tibial posterior.

El uso de electromiografía (EMG) no es una práctica clínica habitual, pero puede facilitar la identificación de los músculos más activos.

La mejoría clínica puede esperarse en el transcurso de dos semanas posteriores a la inyección. Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o con la frecuencia necesaria para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Tortícolis espasmódica:

Las dosis recomendadas para la tortícolis se aplican a los adultos de todas las edades, siempre y cuando se trate de personas de peso normal, sin evidencia de reducción de la masa muscular del cuello. Una dosis reducida

puede ser apropiada en pacientes notablemente bajos de peso o en pacientes mayores cuya masa muscular puede estar reducida.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento de tortícolis espasmódica es de 500 unidades por paciente, administrada como una dosis dividida en los dos o tres músculos más activos del cuello.

- En el caso del tortícolis rotativa, distribuir las 500 unidades administrando 350 unidades en el músculo esplenio capitis, ipsilateral a la dirección de la rotación mentón/cabeza, y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo, contralateral a la rotación.

- Para laterocolis, distribuir las 500 unidades por administración de 350 unidades en el músculo esplenio capitis ipsilateral y 150 unidades en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral. En los casos asociados con elevación del hombro, el músculo trapecio ipsilateral o el elevador de la escapula, pueden también requerir tratamiento de acuerdo a la hipertrofia visible del músculo o a la lectura electromiográfica (EMG). Cuando sea necesario inyectar tres músculos, distribuir las 500 unidades de la siguiente manera: 300 unidades en el esplenio capitis, 100 unidades en el esternocleidomastoideo y 100 unidades en el tercer músculo.

- Para retrocolis, distribuir las 500 unidades administrando 250 unidades en cada uno de los músculos esplenio capitis. Las inyecciones bilaterales en los esplenios pueden incrementar el riesgo de debilidad muscular en el cuello.

- Todas las otras formas de tortícolis dependen en gran medida del conocimiento del especialista y de la EMG para identificar y tratar los músculos más activos. La EMG debe emplearse para el diagnóstico de todas las formas complejas de tortícolis, para una reevaluación después de inyecciones infructuosas en casos no complejos, y para guiar inyecciones en músculos profundos o en el caso de pacientes con sobrepeso cuyos músculos del cuello son difícilmente palpables.

En administraciones posteriores las dosis se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica y a los efectos secundarios observados. Se recomiendan intervalos de dosis de entre 250 y 1000 unidades; sin embargo, las dosis más altas pueden estar acompañadas por un incremento en los efectos secundarios, particularmente disfagia. La máxima dosis administrada no debe exceder 1000 unidades.

El alivio de los síntomas de tortícolis debe esperarse dentro de la primera semana después de la inyección.

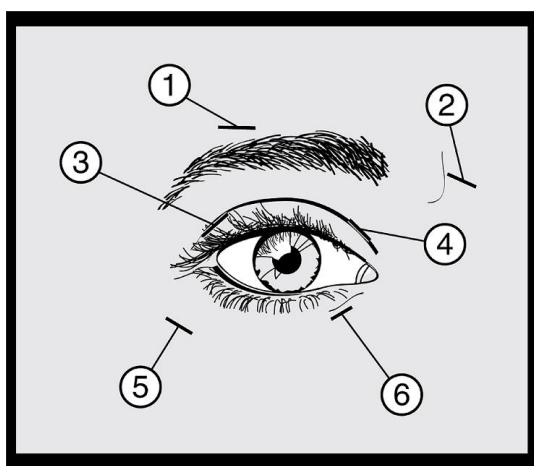
Las inyecciones pueden repetirse aproximadamente cada 16 semanas o según se requiera para mantener la respuesta, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de tortícolis espasmódica en niños.

Blefaroespasma y espasmo hemifacial:

En un ensayo clínico sobre el uso de Dysport para el tratamiento del blefaroespasma esencial benigno, una dosis de 40 unidades por ojo fue significativamente eficaz. Dosis de 80 unidades y 120 unidades por ojo resultaron en una mayor duración del efecto. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos locales, específicamente ptosis, fue relacionada con la dosis. En el tratamiento del blefaroespasma y el espasmo hemifacial, la dosis máxima utilizada no debe exceder una dosis total de 120 unidades por ojo.

Se debe hacer una inyección de 10 unidades (0,05 ml) medialmente y 10 unidades (0,05 ml) lateralmente en la unión entre las partes preseptal y orbital de los músculos orbicular superior (3 y 4) y orbicular inferior (5 y 6) de cada ojo. Con el fin de reducir el riesgo de ptosis, se deben evitar las inyecciones cerca del elevador del párpado superior



Para las inyecciones en el párpado superior, la aguja debe dirigirse lejos de su centro para evitar el músculo elevador. Se adjunta un esquema para facilitar la ejecución de dichas inyecciones. El alivio de síntomas puede esperarse al cabo de dos a cuatro días con un efecto máximo al cabo de dos semanas.

Las inyecciones deben repetirse aproximadamente cada doce semanas o según se requiera para prevenir la recurrencia de los síntomas, pero no con una frecuencia menor a 12 semanas.

En las administraciones posteriores, si la respuesta del tratamiento inicial se considera insuficiente, puede ser necesario aumentar la dosis por ojo a 60 unidades: 10 unidades (0.05 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente, 80 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 20 unidades (0.1 mL) lateralmente o hasta 120 unidades: 20 unidades (0.1 mL) medialmente y 40 unidades (0.2 mL) lateralmente por encima y por debajo de cada ojo en la forma descrita anteriormente. Sitios adicionales en el músculo frontal, por encima de las cejas (1 y 2) también se pueden inyectar si los espasmos interfieren con la visión.

En los casos de blefaroespasma unilateral, las inyecciones deben limitarse al ojo afectado. Los pacientes con espasmo hemifacial deben ser tratados de la misma manera que para blefaroespasma unilateral. Las dosis recomendadas son aplicables a adultos de todas las edades, incluyendo ancianos.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de blefaroespasma y espasmo hemifacial en niños.
Hiperhidrosis Axilar:

La dosis máxima administrada no debe exceder 200 unidades por axila. La dosis inicial recomendada es de 100 unidades por axila. Si no se alcanza el efecto deseado, es posible administrar hasta 200 unidades por axila para inyecciones subsiguientes. Debe determinarse previamente el área a inyectar utilizando la prueba de Yodo-almidón. Ambas axilas deben ser lavadas y desinfectadas. A continuación se administran inyecciones intradérmicas en diez sitios de 10 unidades cada una, 100 unidades por axila en total. El efecto máximo puede observarse dos semanas después de la inyección. En la mayoría de los casos, la dosis recomendada proporcionará la supresión adecuada de la secreción de sudor durante aproximadamente 48 semanas. El tiempo adecuado para una próxima aplicación se determina de manera individual, cuando la secreción de sudor del paciente ha vuelto a su nivel normal, pero con una frecuencia no menor a 12 semanas. Existe evidencia de un efecto acumulativo de dosis repetidas, de manera que el tiempo de cada tratamiento para un paciente dado debe determinarse de forma individual.

Niños: No se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Dysport en el tratamiento de hiperhidrosis axilar en niños.

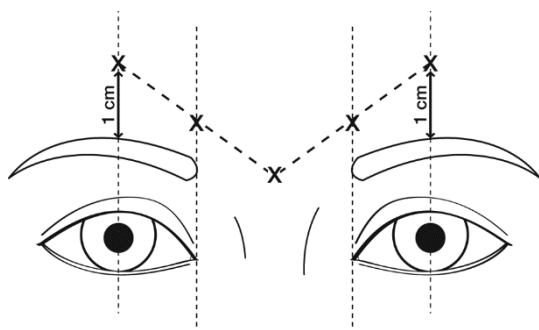
Hiperhidrosis palmar:

Adultos y ancianos: Para hiperhidrosis palmar, la dosis total utilizada es de 120 unidades por palma, distribuida en 6 a 25 puntos de inyección subcutánea distintos, 10 unidades por punto.

Líneas glabellares moderadas a severas:

Retirar cualquier maquillaje y desinfectar la piel con un antiséptico local. Las inyecciones intramusculares deben ser llevadas a cabo en ángulo recto a la piel usando una aguja estéril de calibre 29 – 30.

La dosis recomendada es 50 unidades (0.25 mL de solución reconstituida) de Dysport a ser dividida en 5 sitios de inyección, 10 unidades (0.05 mL de solución reconstituida) se han de administrar intramuscularmente en cada uno de los 5 sitios: 2 inyecciones en cada músculo corrugador y una en el músculo procerus cerca al ángulo nasofrontal como se muestra a continuación:



Los puntos de referencia anatómicos pueden ser más fácilmente identificados si se observa y palpa el ceño fruncido al máximo. Antes inyectar, colocar firmemente el dedo pulgar o el índice debajo del borde orbital con el fin de evitar extravasación en este lugar. La aguja debe estar apuntando hacia arriba y hacia adentro durante la inyección. Con el objeto de reducir el riesgo de ptosis, evitar las inyecciones cerca al músculo elevador del párpado superior, particularmente en pacientes con gran complejo ceja-depresor (depresor superciliar). Las inyecciones en el músculo corrugador deben ser hechas en la parte central del mismo, por lo menos 1 cm por encima del borde orbital.

El intervalo de tratamiento depende de la respuesta individual del paciente después de evaluación. En estudios clínicos, un efecto óptimo fue demostrado por hasta 4 meses después de la inyección. Algunos pacientes mantuvieron la respuesta a los 5 meses. El intervalo de tratamiento no debe ser más frecuente a cada tres meses.

En caso de que el tratamiento falle o el efecto disminuya tras repetidas inyecciones, métodos alternativos de tratamiento deben ser empleados. En caso de que el tratamiento falle después de la primera sesión de tratamiento, las siguientes estrategias pueden ser consideradas:

- **Análisis de las causas de la falla, por ejemplo. músculo inyectado incorrecto, técnica de inyección, y formación de anticuerpos neutralizantes de la toxina.**
- **Reevaluación de la relevancia del tratamiento con Dysport.**
Niños: La seguridad y eficacia de Dysport en el tratamiento de líneas glabellares en individuos menores de 18 años, no ha sido demostrada.
Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.18.0.0.N150

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la información para prescribir puesto que no se ajusta al presente concepto.

3.2.3.9. METALYSE

Expediente : 19932170
Radicado : 2017004919 / 2017081679
Fecha : 09/06/2017
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A

Composición: Cada vial contiene 10.000 unidades (50mg) de Tenecteplase

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas

Contraindicaciones: El tratamiento trombolítico está asociado con riesgo de sangrado. Metalyse® está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3).
- Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.
- Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- Pancreatitis aguda.
- Hipersensibilidad al principio activo, Tenecteplase, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos

Precauciones y advertencias: Metalyse® debe ser formulado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones y los recursos necesarios para monitorear dicho uso. Esto no excluye el uso prehospitalario de Metalyse®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre Metalyse® se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

Intervención coronaria:

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Los pacientes que reciban Metalyse® como tratamiento de recanalización coronaria primario deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera médicamente indicado (véase la sección “Propiedades farmacológicas”).

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria:

Si está programada una ICP primaria de acuerdo con las pautas actuales de tratamiento pertinentes, Metalyse® no se debe administrar como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI (véase la sección “Propiedades farmacológicas”).

Sangrado:

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con Metalyse® es el sangrado. El uso concomitante de terapia anticoagulante de heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con Metalyse®, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja). Durante el tratamiento con Metalyse® se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también todo manipuleo del paciente que no sea imprescindible.

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con METALYSE® debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones:

- Presión arterial sistólica > 160 mmHg.
- Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días).
- Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días).
- Edad avanzada, es decir, más de 75 años.
- Peso corporal bajo, es decir, < 60 kg.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de METALYSE® cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente relevante.

Arritmias:

La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas con la reperfusión.

Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa:

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolia:

El uso de Metalyse® puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombo cardíaco izquierdo, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

Hipersensibilidad:

No se ha observado formación de anticuerpos a la molécula de Tenecteplase tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de Metalyse®.

Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de Metalyse® son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por

hipersensibilidad al principio activo Tenecteplase, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Reacciones adversas: Al igual que con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es el efecto indeseable más común asociado con el uso de Metalyse®. La hemorragia se puede producir en cualquier sitio o cavidad del cuerpo, y puede dar lugar a situaciones potencialmente mortales, o puede provocar discapacidad permanente o la muerte.

El tipo de hemorragia asociada con la terapia trombolítica se puede dividir en dos grandes categorías:

- Sangrado superficial, normalmente de los sitios de inyección.
- Sangrado interno en cualquier sitio o cavidad del cuerpo.

Con la hemorragia intracraneal, se pueden presentar síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

Trastornos del sistema inmunitario:

Reacción anafilactoide, que incluye

- ☐ exantema
- ☐ urticaria
- ☐ broncoespasmo
- ☐ edema laríngeo

Trastornos del sistema nervioso:

Hemorragia intracraneal, por ejemplo:

- ☐ hemorragia cerebral
- ☐ hematoma cerebral
- ☐ accidente cerebrovascular hemorrágico
- ☐ transformación hemorrágica de accidente cerebrovascular
- ☐ hematoma intracraneal

- ☐ hemorragia subaracnoidea

Trastornos oculares:

Hemorragia ocular.

Trastornos cardíacos:

Arritmias de perfusión, tales como:

- ☐ asístoles
- ☐ arritmia idioventricular acelerada
- ☐ arritmia
- ☐ extrasístoles
- ☐ fibrilación auricular
- ☐ bloqueo auriculoventricular de primer grado – bloqueo auriculoventricular completo
- ☐ bradicardia
- ☐ taquicardia
- ☐ arritmia ventricular:

fibrilación ventricular

taquicardia ventricular

que ocurren en estrecha relación temporal con el tratamiento con Metalyse®.

Las arritmias de perfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Hemorragia pericárdica.

Trastornos vasculares:

Hemorragia.

Embolia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Epístaxis.

Hemorragia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Trastornos gastrointestinales, tales como:

- ☐ hemorragia gástrica
- ☐ hemorragia de úlcera gástrica
- ☐ hemorragia rectal
- ☐ hematemesis
- ☐ melena
- ☐ hemorragia bucal

Náuseas.

Vómitos.

Hemorragia retroperitoneal, por ejemplo:

- ☐ hematoma retroperitoneal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Equimosis.

Trastornos renales y urinarios:

Hemorragia urogenital, como:

- ☐ hematuria
- ☐ hemorragia de las vías urinarias

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración:

Hemorragia en el lugar de la inyección.

Hemorragia en el sitio de la punción.

Investigaciones:

Descenso de la presión arterial.

Aumento de la temperatura corporal.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento:

Embolia grasa, lo que puede provocar las correspondientes consecuencias en los órganos afectados.

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

Transfusión

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción entre Metalyse® y los productos medicinales administrados habitualmente a pacientes con IAM. Sin embargo, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con los productos medicinales administrados habitualmente en pacientes con IAM y utilizados de manera concomitante con Metalyse®.

Los productos medicinales que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con Metalyse®.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Metalyse® se debe administrar en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de Tenecteplase). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

Categoría del peso corporal de los pacientes (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7

≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

La dosis requerida se debe administrar como bolo intravenoso único a lo largo de 5 a 10 segundos.

Para la administración de Metalyse® puede utilizarse una vía intravenosa preexistente, que solamente se haya utilizado para la administración de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Si se usa una vía, ésta debe enjuagarse después de la inyección de Metalyse® para una correcta administración.

Metalyse® es incompatible con la solución de dextrosa.

Metalyse® no se debe mezclar con otros fármacos, ni en el mismo vial de infusión ni en la misma vía venosa (ni siquiera con heparina).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.2017006363, emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.7 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 20131209
- Información para prescribir Versión 0245-06

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 08 de 2017, numeral 3.1.3.7., 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, únicamente con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 10.000 unidades (50mg) de Tenecteplase

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: Metalyse® está indicado para el tratamiento trombolítico del infarto agudo de miocardio (IAM). El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible dentro de las 6 horas siguientes a la aparición de los síntomas del evento cardiovascular.

Contraindicaciones: El tratamiento trombolítico está asociado con riesgo de sangrado. Metalyse® está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Trastorno de sangrado significativo actual o dentro de los últimos 6 meses, diátesis hemorrágica conocida.
- Pacientes que están recibiendo un tratamiento anticoagulante oral eficaz, p. ej., warfarina sódica (INR > 1,3).
- Cualquier antecedente de lesión del sistema nervioso central (p. ej., neoplasia, aneurisma, cirugía intracraneal o de columna).
- Hipertensión arterial severa no controlada.
- Cirugía mayor, biopsia de un órgano parenquimatoso o traumatismo significativo en los últimos 2 meses (esto incluye cualquier traumatismo asociado con el IAM actual), traumatismo de cabeza o cráneo reciente.
- Resucitación cardiopulmonar prolongada o traumática (> 2 minutos) en las últimas 2 semanas.
- Disfunción hepática severa, incluyendo insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal (várices esofágicas) y hepatitis activa.
- Úlcera péptica activa.
- Aneurisma arterial y malformación arterial/venosa conocida.
- Neoplasia con aumento de riesgo de sangrado.
- Pericarditis aguda y/o endocarditis bacteriana subaguda.
- **Pancreatitis aguda.**

- Hipersensibilidad al principio activo, Tenecteplase, a la gentamicina (un residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes.
- Accidente cerebrovascular hemorrágico o accidente cerebrovascular de origen desconocido producido en cualquier momento.
- Accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 6 meses previos

Precauciones y advertencias: Metalyse® debe ser formulado por médicos con experiencia en el uso de tratamiento trombolítico y con las instalaciones y los recursos necesarios para monitorear dicho uso. Esto no excluye el uso prehospitalario de Metalyse®. Al igual que con otros trombolíticos, se recomienda que cuando se administre Metalyse® se encuentre disponible medicación y equipamiento de resucitación en todo momento.

Intervención coronaria:

Traslado a un establecimiento de intervención coronaria para la intervención coronaria percutánea (ICP) complementaria:

Los pacientes que reciban Metalyse® como tratamiento de recanalización coronaria primario deben ser trasladados sin demora a un establecimiento que cuente con los recursos y el equipamiento necesario para realizar angiografías e intervenciones coronarias en tiempo y forma dentro de un plazo de 6 a 24 horas o antes si estuviera médicamente indicado.

Intervención coronaria percutánea (ICP) primaria:

Si está programada una ICP primaria de acuerdo con las pautas actuales de tratamiento pertinentes, Metalyse® no se debe administrar como se administró en el estudio ASSENT-4 PCI.

Sangrado:

La complicación más frecuente observada durante el tratamiento con Metalyse® es el sangrado. El uso concomitante de terapia anticoagulante de heparina puede contribuir al sangrado. Dado que la fibrina es lisada durante el tratamiento con Metalyse®, se puede presentar sangrado en los sitios de punción recientes. Por lo tanto, la terapia trombolítica requiere de una cuidadosa atención de todos los posibles sitios de sangrado (lo que incluye los lugares donde se haya realizado inserción de catéteres, punción arterial o venosa, disección o punción por aguja).



Metalyse® se debe evitar el uso de catéteres rígidos e inyecciones intramusculares, así como también todo manipuleo del paciente que no sea imprescindible.

En el caso de que se produzca un sangrado serio, en particular hemorragia cerebral, debe interrumpirse de inmediato la administración concomitante de heparina. Debe considerarse la administración de protamina si se ha administrado heparina dentro de las 4 horas anteriores al inicio del sangrado. En un número reducido de casos, es posible que el paciente no responda a estas medidas conservadoras; en dicha instancia, puede estar indicado el uso criterioso de productos de transfusión. Se debe considerar la transfusión de crioprecipitado, plasma fresco congelado y plaquetas, repitiendo las evaluaciones clínicas y de laboratorio luego de cada administración. Para la infusión de crioprecipitado es deseable un nivel de fibrinógeno objetivo de 1 g/L. También se deben tomar en consideración los agentes antifibrinolíticos.

El uso del tratamiento con METALYSE® debe ser evaluado cuidadosamente a fin de asegurar que los potenciales riesgos de sangrado estén debidamente compensados por los beneficios esperados en las siguientes situaciones:

- **Presión arterial sistólica > 160 mmHg.**
- **Sangrado gastrointestinal o urogenital reciente (en los últimos 10 días).**
- **Cualquier inyección intramuscular conocida reciente (en los últimos 2 días).**
- **Edad avanzada, es decir, más de 75 años.**
- **Peso corporal bajo, es decir, < 60 kg.**
- **Enfermedad cerebrovascular.**
- **Pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales: Puede considerarse el uso de METALYSE® cuando la(s) prueba(s) adecuada(s) de la actividad anticoagulante para el/los producto/s en cuestión no indique(n) ninguna actividad clínicamente relevante.**

Arritmias:

La trombólisis coronaria puede dar lugar a arritmias asociadas con la reperusión.

Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa:

El uso concomitante de antagonistas de la GPIIb/IIIa aumenta el riesgo de sangrado.

Tromboembolia:

El uso de Metalyse® puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con trombo cardíaco izquierdo, por ejemplo, estenosis mitral o fibrilación auricular.

Hipersensibilidad:

No se ha observado formación de anticuerpos a la molécula de Tenecteplase tras el tratamiento. Sin embargo, no existe experiencia sobre la readministración de Metalyse®.

Las reacciones anafilactoides asociadas con la administración de Metalyse® son eventos raros en términos de frecuencia, y pueden ser causadas por hipersensibilidad al principio activo Tenecteplase, a la gentamicina (residuo traza del proceso de fabricación) o a cualquiera de los excipientes. Si se produce una reacción anafilactoide, debe interrumpirse la inyección y se debe iniciar el tratamiento apropiado.

Reacciones adversas: Al igual que con otros agentes trombolíticos, la hemorragia es el efecto indeseable más común asociado con el uso de Metalyse®. La hemorragia se puede producir en cualquier sitio o cavidad del cuerpo, y puede dar lugar a situaciones potencialmente mortales, o puede provocar discapacidad permanente o la muerte.

El tipo de hemorragia asociada con la terapia trombolítica se puede dividir en dos grandes categorías:

- **Sangrado superficial, normalmente de los sitios de inyección.**
- **Sangrado interno en cualquier sitio o cavidad del cuerpo.**

Con la hemorragia intracraneal, se pueden presentar síntomas neurológicos asociados tales como somnolencia, afasia, hemiparesia y convulsiones.

Trastornos del sistema inmunitario:

Reacción anafilactoide, que incluye

- ☐ exantema
- ☐ urticaria
- ☐ broncoespasmo
- ☐ edema laríngeo

Trastornos del sistema nervioso:**Hemorragia intracraneal, por ejemplo:**

- ☐ hemorragia cerebral
- ☐ hematoma cerebral
- ☐ accidente cerebrovascular hemorrágico
- ☐ transformación hemorrágica de accidente cerebrovascular
- ☐ hematoma intracraneal
- ☐ hemorragia subaracnoidea

Trastornos oculares:**Hemorragia ocular.****Trastornos cardíacos:****Arritmias de reperfusión, tales como:**

- ☐ asístoles
- ☐ arritmia idioventricular acelerada
- ☐ arritmia
- ☐ extrasístoles
- ☐ fibrilación auricular
- ☐ bloqueo auriculoventricular de primer grado – bloqueo auriculoventricular completo
- ☐ bradicardia
- ☐ taquicardia

☐ **arritmia ventricular:**

fibrilación ventricular

taquicardia ventricular

que ocurren en estrecha relación temporal con el tratamiento con Metalyse®.

Las arritmias de reperfusión pueden provocar un paro cardíaco, pueden ser potencialmente mortales y pueden requerir el uso de terapias antiarrítmicas convencionales.

Hemorragia pericárdica.

Trastornos vasculares:

Hemorragia.

Embolia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Epístaxis.

Hemorragia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales:

Trastornos gastrointestinales, tales como:

- ☐ **hemorragia gástrica**
- ☐ **hemorragia de úlcera gástrica**
- ☐ **hemorragia rectal**
- ☐ **hematemesis**
- ☐ **melenas**
- ☐ **hemorragia bucal**

Náuseas.

Vómitos.

Hemorragia retroperitoneal, por ejemplo:

- ☐ **hematoma retroperitoneal**

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Equimosis.

Trastornos renales y urinarios:

Hemorragia urogenital, como:

- ☐ hematuria
- ☐ hemorragia de las vías urinarias

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración:

Hemorragia en el lugar de la inyección.

Hemorragia en el sitio de la punción.

Investigaciones:

Descenso de la presión arterial.

Aumento de la temperatura corporal.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento:

Embolia grasa, lo que puede provocar las correspondientes consecuencias en los órganos afectados.

Procedimientos médicos y quirúrgicos:

Transfusión

Interacciones: No se han realizado estudios formales de interacción entre Metalyse® y los productos medicinales administrados habitualmente a pacientes con IAM. Sin embargo, el análisis de datos de más de 12.000 pacientes tratados durante las Fases I, II y III no reveló interacciones clínicas importantes con los productos medicinales administrados habitualmente en pacientes con IAM y utilizados de manera concomitante con Metalyse®.

Los productos medicinales que afectan la coagulación o aquellos que alteran la función plaquetaria pueden aumentar el riesgo de sangrado antes, durante o después del tratamiento con Metalyse®.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario: Metalyse® se debe administrar en función del peso corporal, con una dosis máxima de 10.000 unidades (50 mg de Tenecteplase). El volumen requerido para administrar la dosis correcta puede calcularse a partir del siguiente esquema:

Categoría del peso corporal de los pacientes (kg)	Tenecteplase (U)	Tenecteplase (mg)	Volumen correspondiente de solución reconstituida (ml)
< 60	6.000	30	6
≥ 60 a < 70	7.000	35	7
≥ 70 a < 80	8.000	40	8
≥ 80 a < 90	9.000	45	9
≥ 90	10.000	50	10

La dosis requerida se debe administrar como bolo intravenoso único a lo largo de 5 a 10 segundos.

Para la administración de Metalyse® puede utilizarse una vía intravenosa preexistente, que solamente se haya utilizado para la administración de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. Si se usa una vía, ésta debe enjuagarse después de la inyección de Metalyse® para una correcta administración.

Metalyse® es incompatible con la solución de dextrosa.

Metalyse® no se debe mezclar con otros fármacos, ni en el mismo vial de infusión ni en la misma vía venosa (ni siquiera con heparina).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.3.2.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto puesto que no se ajusta al presente concepto.

3.2.3.10. ORENCIA® 250 mg POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE INTRAVENOSA

Expediente : 19976227

Radicado : 2017055644

Fecha : 24/04/2017

Interesado : Bristol-Myers Squibb de Colombia S.A.

Fabricante : Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, LTD. Liability Company

Composición: Cada vial contiene 262,5 mg de Abatacept

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable Intravenosa

Indicaciones:

1. Artritis Reumatoidea (AR) Temprana del Adulto

ORENCIA® está indicado para reducir signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea temprana activa de grado moderado a severo que no han recibido previamente metotrexato (MTX). ORENCIA® puede usarse en combinación con metotrexato.

2. Artritis Idiopática Juvenil

ORENCIA® está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo, quienes no han respondido adecuadamente a otros fármacos incluyendo un bloqueador del factor de necrosis tumoral (TNF).

3. Artritis Reumatoidea del Adulto

ORENCIA® está indicado para reducir los signos y síntomas, inducir una respuesta clínica importante, inhibir la progresión del daño estructural y mejorar la función física en pacientes adultos con artritis reumatoidea activa de grado moderado a severo. Orencia puede usarse como monoterapia o concomitantemente con drogas modificadoras de la artritis reumatoidea (DMARDs) que no sean antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF).

4. Limitaciones Importantes de Uso

ORENCIA® no debe administrarse concomitantemente con antagonistas del TNF. No se recomienda administrar Orencia® concomitantemente con otros tratamientos biológicos de la artritis reumatoidea (AR), como la anakinra.

Contraindicaciones: Orencia® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad demostrada a Orencia® o a alguno de sus componentes

Precauciones y advertencias: Se advierte con uso concomitante con antagonistas del TNF. Bronco Espasmo, Rinitis Aguda, Pólipos Nasales Y Edema Angioneurotico. Reacciones alérgicas a AINES. Úlcera péptica, sangrado gastrointestinal y antecedentes de enfermedad ácido péptica. Disfunción hepática grave. Tercer trimestre del embarazo y lactancia. Insuficiencia renal grave (depuración de creatinina <30mL/min). Insuficiencia hepática moderada. Se recomienda que debe iniciar tratamiento con las dosis mas bajas. El uso concomitante con el ácido acetilsalicílico (ASA) incrementa el riesgo de úlcera gastrointestinal y sus complicaciones.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más serias fueron las infecciones serias y las malignidades.

Los eventos adversos que se informaron más comúnmente fueron cefalea, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y náuseas.

Las infecciones informadas con mayor frecuencia que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron infección del tracto respiratorio superior, bronquitis y herpes zoster. Las infecciones más frecuentes que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron neumonía, infección localizada y bronquitis.

Los eventos agudos relacionados con la infusión clínicos (reacciones adversas producidas dentro de la hora posterior al comienzo de la infusión) reportados en los Estudios III, IV y V fueron más comunes entre los pacientes tratados con ORENCIA que entre los pacientes tratados con placebo (9% con ORENCIA, 6%

con el placebo). Los eventos adversos informados con mayor frecuencia (1%-2%) fueron mareos, cefalea e hipertensión.

Los eventos agudos relacionados con la infusión que se informaron en $>0,1\%$ y $\leq 1\%$ de los pacientes tratados con ORENCIA fueron síntomas cardiopulmonares, tales como hipotensión, aumento de la presión arterial y disnea; otros síntomas fueron náuseas, rubefacción, urticaria, tos, hipersensibilidad, prurito, rash y sibilancia. La mayoría de estas reacciones fueron leves (68%) a moderadas (28%). Menos del 1% de los pacientes tratados con ORENCIA debieron suspender el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión. En los estudios clínicos controlados, 6 pacientes tratados con ORENCIA y 2 pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento a causa de eventos agudos relacionados con la infusión.

En los ensayos clínicos realizados en 2688 pacientes adultos con AR tratados con ORENCIA por vía intravenosa, hubo dos casos ($<0,1\%$) de anafilaxis o reacciones anafilactoides. Otras reacciones potencialmente asociadas con hipersensibilidad al fármaco, tales como hipotensión, urticaria y disnea, se produjeron, cada una, en menos del 0,9% de los pacientes tratados con ORENCIA y generalmente ocurrieron dentro de las 24 horas posteriores a la infusión de ORENCIA.

En el Estudio V, hubo 37 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que recibieron tratamiento con ORENCIA y 17 pacientes con EPOC tratados con placebo. Los pacientes con EPOC tratados con ORENCIA desarrollaron eventos adversos con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo (97% y 88%, respectivamente). Los trastornos respiratorios, entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC, tos, roncus y disnea, fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (43% y 24%, respectivamente). El porcentaje de eventos adversos serios fue mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que en los pacientes tratados con placebo (27% y 6% respectivamente), entre los que se incluyen exacerbación de la EPOC (3 de 37 pacientes [8%]) y neumonía (1 de 37 pacientes [3%]).

Los eventos adversos que se observaron en el 3% o más de los pacientes y al menos con una frecuencia 1% mayor en los pacientes tratados con ORENCIA que participaron en los estudios controlados con placebo en AR fueron: Cefalea, Nasofaringitis, Mareos, Tos, Dolor de espalda, Hipertensión, Dispepsia, Infección urinaria, Rash y Dolor de extremidades.

Vasculitis (incluida vasculitis cutánea y vasculitis leucocitoclástica)

Interacciones: Antagonistas del TNF

La administración concomitante de antagonistas del TNF y ORENCIA estuvo asociada con un aumento del riesgo de infecciones serias sin que aumentara significativamente la eficacia respecto del tratamiento sólo con antagonistas del TNF. El tratamiento concomitante con ORENCIA y antagonistas del TNF no está recomendado.

Otros Tratamientos Biológicos para la AR

La experiencia no es suficiente para evaluar la seguridad y la eficacia de ORENCIA administrado concomitantemente con otro tratamiento biológico para la AR, como la anakinra; por lo tanto, esta asociación no está recomendada.

Prueba de Glucosa en Sangre

Los productos farmacéuticos parenterales que contienen maltosa pueden interferir en las lecturas de los monitores de glucosa en sangre que usan tiras reactivas con glucosa deshidrogenasa pirroloquinolina quinona (GDH-PQQ). Los sistemas de monitoreo de glucosa basados en la GDH-PQQ pueden reaccionar con la maltosa presente en ORENCIA para administración intravenosa y, como resultado, dar lecturas falsas de nivel elevado de glucosa en sangre el día de la infusión. Se debe recomendar a los pacientes que requieren monitoreos de glucosa en sangre que cuando reciben ORENCIA por vía intravenosa, consideren la posibilidad de usar métodos que no reaccionen con la maltosa, como los métodos de análisis basados en la glucosa deshidrogenasa nicotina adenina dinucleótido (GDH-NAD), la glucosa oxidasa o la glucosa hexoquinasa

Vía de administración: Infusión intravenosa.

Dosificación y Grupo etario:

Grupo Etario: Adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular activa de grado moderado a severo.

Dosificación:

Artritis Reumatoidea del Adulto:

ORENCIA intravenoso debe administrarse en forma de infusión intravenosa durante 30 minutos, según el esquema de dosificación basado en el intervalo de peso que se especifica en la Tabla 1. Luego de la administración intravenosa

inicial, se debe administrar una infusión intravenosa a las 2 y 4 semanas después de la primera infusión y, posteriormente, cada 4 semanas.

Tabla 1: Dosis de ORENCIA para Infusión Intravenosa en Pacientes con AR del Adulto

Peso Corporal del Paciente	Dosis	Número de Viales ^a
Menos de 60 kg	500 mg	2
De 60 a 100 kg	750 mg	3
Más de 100 kg	1000 mg	4

^a Cada vial de ORENCIA contiene 250 mg de abatacept para administración

Artritis Idiopática Juvenil:

La dosis recomendada de Orencia para pacientes de 6 a 17 años de edad con artritis idiopática juvenil cuyo peso sea menos de 75 kg es de 10 mg/kg por vía intravenosa y se calcula en función del peso corporal del paciente al momento de cada administración. Los pacientes pediátricos que pesen 75 kg o más deberán recibir Orencia de acuerdo con el régimen de dosificación intravenosa para adultos, sin exceder la dosis máxima de 1000 mg. ORENCIA debe administrarse mediante infusión por vía intravenosa durante 30 minutos. Después de la administración inicial, Orencia debe administrarse nuevamente a las 2 y 4 semanas y luego cada 4 semanas

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 2017055644
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 2017055644

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 certificar que el producto no ha tenido modificaciones en su composición y sus procesos de fabricación que pudieran afectar la seguridad y eficacia del producto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe incluir en la Precauciones y advertencias incluir: "No debe ser administrado a pacientes con infecciones graves como sepsis, abscesos, tuberculosis e infecciones oportunistas".

Finalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir a las siguientes indicaciones:

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Orencia, en combinación con metotrexato, está indicado para:

-el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) incluyendo metotrexato (MTX) o un inhibidor del factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa.

-el tratamiento de la enfermedad progresiva y con alta actividad en pacientes adultos con artritis reumatoide. Puede ser utilizado en monoterapia cuando el tratamiento con metotrexato es inadecuado

Se ha demostrado una reducción en la progresión del daño articular y una mejoría de la función física durante el tratamiento con abatacept en combinación con metotrexato.

Artritis psoriásica

Orencia, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica (APs) activa en pacientes adultos con respuesta inadecuada a un tratamiento previo con FAMEs incluyendo MTX, y que no requieran tratamiento sistémico adicional para las lesiones cutáneas psoriásicas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Orencia en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMEs incluyendo al menos un inhibidor del TNF.

3.2.3.11. NPLATE ®
NPLATE ® 500 mcg

Expediente : 20027769
Radicado : 2016170455/ 2017080146
Fecha : 07/05/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

- Cada vial de 5 mL contiene 375 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.
- Cada vial de 5 mL contiene 625 mcg de romiplostim polvo para reconstituir a solución.

Forma Farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Nplate está indicado para el tratamiento de trombocitopenia en pacientes adultos con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica:

- Que no fueron sometidos a una esplenectomía o tuvieron una respuesta inadecuada o son intolerantes a los corticoides y las inmunoglobulinas;
- Que fueron sometidos a una esplenectomía y tuvieron una respuesta inadecuada a la esplenectomía

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes o a las proteínas derivadas de *E.coli*.

Precauciones y advertencias:

Se han observado las siguientes advertencias y precauciones especiales o efectos de clase de estimuladores del receptor de trombopoyetina (TPO).

Reaparición de Trombocitopenia y Hemorragia Tras la Finalización del Tratamiento

Tras la discontinuación de Nplate, es probable que la trombocitopenia reaparezca; algunos pacientes podrían desarrollar trombocitopenia de mayor severidad que la que estaba presente antes de recibir Nplate. Existe un riesgo aumentado de sangrado si romiplostim se discontinúa en la presencia de agentes anticoagulantes o antiplaquetarios. Los pacientes deberían seguirse de cerca a fin de detectar una disminución en el recuento de plaquetas y ser controlados por el médico para evitar sangrado al suspender Nplate. Luego de la discontinuación de Nplate, obtener semanalmente hemogramas, incluyendo recuentos plaquetarios, al menos durante 2 semanas y considerar tratamientos alternativos para el empeoramiento de la trombocitopenia, de acuerdo con pautas actuales de tratamiento. Si se discontinúa el tratamiento con Nplate, se recomienda reiniciar la terapia para la púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), de acuerdo con las pautas de tratamiento actuales. El manejo médico adicional puede incluir el cese de la terapia con anticoagulantes y/o tratamiento antiplaquetario, la reversión de la anticoagulación o el soporte plaquetario.

Aumento de la Reticulina en la Médula Ósea

Se ha observado reticulina en la médula ósea de algunos pacientes con PTI antes del tratamiento con Nplate y pareció aumentar en algunos pacientes tratados con Nplate. Se cree que la reticulina incrementada en médula ósea se debe al aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente podrían liberar citocinas. En estudios clínicos con Nplate, la reticulina no se asoció con efectos clínicos adversos, casos de mielofibrosis idiopática crónica (MIC) o mielofibrosis secundaria y puede mejorar tras la discontinuación de Nplate. El aumento en la reticulina puede detectarse mediante una biopsia de la médula ósea y puede indicarse por cambios morfológicos en las células sanguíneas periféricas.

Antes del y durante el tratamiento con Nplate, analice los frotis de sangre periférica y el conteo sanguíneo completo a fin de identificar nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas (por ejemplo, glóbulos rojos con forma de lágrima y nucleados, leucocitos inmaduros) o citopenia(s). Si un paciente desarrolla nuevas anomalías morfológicas o anomalías morfológicas agravadas o citopenia(s), interrumpir el tratamiento con Nplate y considerar efectuar una biopsia de médula ósea, con tinción adecuada para detectar fibrosis. También debería tenerse en cuenta el análisis citogenético de la muestra de médula ósea a fin de identificar una anomalía clonal.

Complicaciones Trombóticas/Tromboembólicas

Los recuentos de plaquetas por encima del rango normal presentan un riesgo teórico de complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Las incidencias de eventos trombóticos/tromboembólicos observadas en los grupos de control son comparables con Nplate en los estudios clínicos. No se notó una asociación entre estos eventos y los recuentos elevados de plaquetas. Se debe cumplir con las normativas respecto de los ajustes de dosis. En el contexto de poscomercialización, se han observado eventos trombóticos/tromboembólicos.

Progresión de Síndrome Mielodisplásico (SMD) Existente

Los estimuladores del receptor de la TPO son factores de crecimiento hematopoyético que llevan a la expansión de la célula madre trombopoyética, a la diferenciación y la producción de plaquetas. El receptor de la TPO se expresa predominantemente sobre la superficie de las células de la línea mieloide. No hay expresión confirmada del receptor de la TPO sobre tumores sólidos. En cuanto a los estimuladores del receptor de la TPO, hay una preocupación teórica de que éstos pueden estimular la progresión de SMD existente.

En estudios clínicos del tratamiento con Nplate en pacientes con SMD, hubo casos reportados de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un potencial resultado clínico de SMD. Además, hubo casos de aumentos transitorios de blastocitos, que no progresaron a LMA.

No se estableció el perfil de riesgo-beneficio para Nplate en SMD u otras poblaciones de pacientes sin púrpura trombocitopénica idiopática (PTI).

Pérdida de Respuesta a Nplate

Una pérdida de respuesta o el hecho de no mantener una respuesta plaquetaria con Nplate debería impulsar la búsqueda de factores causales, incluso anticuerpos neutralizantes contra Nplate y un aumento de reticulina de la médula ósea.

Errores de Medicación

Se han reportado errores de medicación, incluida la sobredosis y la administración insuficiente de dosis, en pacientes que reciben Nplate. La sobredosis podría generar un aumento excesivo en los recuentos plaquetarios asociado con complicaciones trombóticas/tromboembólicas. Si los recuentos plaquetarios aumentan excesivamente, suspender el tratamiento con Nplate y monitorear los recuentos plaquetarios. Reiniciar el tratamiento con Nplate de acuerdo con las recomendaciones de dosis y administración. Una administración insuficiente de dosis podría causar recuentos de plaquetas más bajos de lo esperado y posible.

sangrado. Los recuentos plaquetarios deben ser monitoreados en pacientes que reciben Nplate.

Efectos de Romiplostim Sobre los Glóbulos Rojos y Blancos

Se han observado alteraciones en parámetros relacionados con los glóbulos rojos (disminución) y blancos (aumento) en estudios toxicológicos no-clínicos (ratas y monos) y en pacientes con PTI. Aunque se ha observado con mayor frecuencia en pacientes que han sido sometidos a esplenectomía, los pacientes pueden presentar anemia y leucocitosis (en un período de 4 semanas) independientemente de su estado (esplenectomizados o no). Debería considerarse el control de estos parámetros en los pacientes tratados con romiplostim.

Precauciones

Pacientes con Insuficiencia Hepática o Renal

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia hepática o renal severa. En estas poblaciones, Nplate debería usarse con precaución.

Efectos Sobre la Fertilidad

Romiplostim no tuvo un efecto observado sobre la fertilidad de ratas macho y hembra en dosis subcutáneas de hasta 100 mcg/kg administradas 3 veces por semana (hasta 9 veces el ABC en humanos en la dosis clínica máxima recomendada). No obstante, el valor predictivo de este estudio efectuado en animales es limitado debido al desarrollo frecuente de anticuerpos neutralizantes contra el medicamento.

Uso en el Embarazo

La seguridad y eficacia de romiplostim no se ha establecido en mujeres embarazadas.

En estudios de toxicidad del desarrollo en ratas y conejos, no se observó evidencia de daño fetal a dosis de romiplostim hasta 11 veces (ratas) y hasta 82 veces (conejos) más altas que la dosis máxima indicada en humanos de 10 mcg/kg. En ratones expuestos a dosis 5 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos, se presentaron reducciones en el peso corporal de la madre y se evidenció aumento de pérdidas post implantación.

Estudios sobre el desarrollo prenatal y postnatal realizados en ratas a exposiciones 11 veces más altas que la dosis máxima indicada en humanos.

mostraron un ligero aumento en la incidencia de la tasa de mortalidad peri-natal de las crías.

Es conocido que romiplostim atraviesa la barrera placentaria en ratas cuando se administra en dosis clínicamente relevantes o más altas. Romiplostim debe ser utilizado durante el embarazo solo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

Uso Durante el Período de Lactancia

Se desconoce si romiplostim está presente en la leche humana. Muchos medicamentos están presentes en la leche materna y dados los potenciales efectos adversos de romiplostim en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta el posible beneficio del medicamento para la madre o el posible beneficio de la lactancia para el infante.

Uso en Pacientes Pediátricos

No se determinaron la seguridad y la eficacia de Nplate en pacientes pediátricos (< 18 años). En un estudio de búsqueda de dosis de fase 1/2 de 22 (17 romiplostim, 5 placebo) pacientes pediátricos, se demostró que el perfil de seguridad y eficacia de Nplate es comparable con el de los estudios en adultos.

Uso en Pacientes de Edad Avanzada

De los 271 pacientes que recibieron Nplate en estudios clínicos sobre púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI), 55 (20%) eran ≥ 65 años y 27 (10%) eran ≥ 75 . No se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes en los estudios controlados con placebo.

Carcinogénesis

No se ha investigado el potencial carcinogénico de romiplostim. Hay una preocupación teórica de que romiplostim puede estimular la proliferación de células cancerosas existentes que expresan el receptor de la TPO.

Genotoxicidad

No se ha investigado el potencial genotóxico de romiplostim.

Interacciones Medicamentosas

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol y/o azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Efectos Sobre los Ensayos de Laboratorio

No se identificaron interacciones con pruebas de diagnóstico y de laboratorio

Reacciones adversas: Experiencia en Ensayos Clínicos

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas de los dos estudios de fase 3 controlados con placebo con una mayor incidencia en los pacientes con romiplostim $\geq 5\%$ en relación con placebo. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de leves a moderadas en gravedad.

Término Preferido	Romiplostim	Placebo
	N = 84	N = 41
Artralgia	26%	20%
Mareos	17%	0%
Insomnio	16%	7%
Mialgia	14%	2%
Dolor en extremidades	13%	5%
Dolor abdominal	11%	0%
Dolor de hombros	8%	0%
Dispepsia	7%	0%
Parestesia	6%	0%

Otras reacciones adversas que no mostraron una diferencia $> 5\%$ entre romiplostim y placebo incluyen lo siguiente:

Dolor de cabeza: el dolor de cabeza fue la reacción adversa más comúnmente reportada en el 35% de los pacientes que recibieron romiplostim y en el 32% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor de cabeza ocurrió con mayor incidencia en pacientes que fueron sometidos a una esplenectomía y reciben romiplostim (43%) en comparación con pacientes que reciben placebo (33%). En los pacientes que no fueron sometidos a una esplenectomía, los dolores de cabeza ocurrieron en el 26% de los pacientes que reciben romiplostim y 30% en quienes reciben placebo. En general, los dolores de cabeza fueron leves a moderados y se controlaron con analgésicos no narcóticos.

Las reacciones adversas menos comunes observadas en todo el programa clínico de PTI fueron trombocitopenia recurrente tras el cese del tratamiento con algunos pacientes que desarrollaron trombocitopenia de mayor gravedad que la presente antes de recibir romiplostim, reticulina de médula ósea aumentada y trombocitemia.

Análisis de Eventos de Sangrado Informados

En todo el programa clínico sobre PTI, se observó una relación inversa entre los eventos de sangrado y los recuentos de plaquetas. Todos los eventos de sangrado clínicamente significativos ($\geq$ grado 3) se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$. Todos los eventos de sangrado $>$ grado 2 se produjeron en los recuentos de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$.

En los estudios de fase 3, 9 pacientes informaron un evento de sangrado que fue considerado serio (5 [6,0%] con romiplostim, 4 [9,8%] con placebo). El 15% de los pacientes tratados con Nplate y el 34% de los pacientes tratados con placebo informaron eventos de sangrado grado 2 o más alto.

En el grupo de seguridad a largo plazo y de fase 3 en relación con la PTI, la tasa de eventos ajustada por duración del estudio de los eventos de sangrado grado 2 o mayor fue 71 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con Nplate y 132 cada 100 paciente-años para los pacientes tratados con placebo.

Estas tendencias en las tasas de eventos de sangrado se observaron en el contexto de una mayor reducción de medicación concomitante para la PTI entre pacientes que recibían Nplate en comparación con placebo. Además, hubo una mayor incidencia de uso de medicación de rescate entre pacientes que recibían placebo.

Inmunogenicidad

Los pacientes fueron evaluados con respecto a inmunogenicidad a Nplate por medio de un inmunoensayo biosensor basado en Biacore. Este ensayo tiene la capacidad de detectar anticuerpos de unión de alta y baja afinidad que se unen a romiplostim y presentan reacción cruzada con trombopoyetina (TPO). Las muestras de pacientes que dieron positivo con respecto a los anticuerpos de unión fueron luego evaluadas en relación con la capacidad neutralizante por medio de un bioensayo basado en células.

En los estudios clínicos, la incidencia de anticuerpos preexistentes a romiplostim fue del 8% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión durante el tratamiento con romiplostim fue del 6%. La incidencia de anticuerpos preexistentes a TPO endógena fue del 5% y la incidencia de desarrollo de anticuerpos de unión a TPO endógena durante el tratamiento con romiplostim fue del 4%. De los pacientes con anticuerpos positivos a romiplostim o a TPO, 2 (0,4%) pacientes tuvieron actividad neutralizante a romiplostim y ninguno tuvo actividad neutralizante a TPO.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay un potencial de inmunogenicidad. Si se sospecha la formación de anticuerpos neutralizantes, contactar a Amgen para información sobre pruebas de anticuerpos.

Experiencia Poscomercialización

Se informaron casos de eritromelalgia.

Se informaron casos de hipersensibilidad y angioedema

Interacciones:

No se efectuaron estudios de interacciones medicamentosas con Nplate.

Las terapias médicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Deberían controlarse los recuentos de plaquetas al combinar Nplate con otras terapias farmacológicas para la PTI a fin de evitar los recuentos de plaquetas fuera del rango recomendado.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo Etario:

El tratamiento debería ser supervisado por un profesional de la salud experimentado.

Régimen de Dosis Recomendado

Nplate se administra en forma semanal como una inyección subcutánea con ajustes de dosis basados en la respuesta del recuento plaquetario.

Utilice la dosis más baja de Nplate necesaria para lograr y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.

La dosis de Nplate prescrita puede consistir en un volumen muy pequeño (por ejemplo, 0,15 mL). Nplate debería administrarse sólo con una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Dosis Inicial

La dosis inicial de Nplate es 1 mcg/kg basada en el peso corporal real.

Ajustes de Dosis

Ajustar la dosis semanal de Nplate en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente logre un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$, pero $\leq 200 \times 10^9/L$. Evaluar el recuento plaquetario en forma semanal hasta que se logre un recuento plaquetario estable ($\geq 50 \times 10^9/L$ durante por lo menos 4 semanas sin ajuste de dosis). Después, obtener recuentos plaquetarios mensuales. No exceder la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg. Ajustar la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Guía para el Ajuste de Dosis Sobre la Base del Recuento Plaquetario

Recuento de Plaquetas ($\times 10^9/L$)	Acción
La dosis inicial únicamente es de 1 mcg/kg en base al peso corporal real	
< 50	Aumentar la dosis en 1 mcg/kg.
> 200 durante 2 semanas consecutivas	Reducir la dosis en un 1 mcg/kg.
> 400	No dosificar. Continuar con la evaluación de recuento de plaquetas semanalmente. Reiniciar la terapia cuando el recuento de plaquetas sea $< 200 \times 10^9/L$ a una dosis reducida en 1 mcg/kg.

Si se interrumpe el tratamiento y los recuentos de plaquetas caen, reiniciar la terapia en la dosis previa de Nplate. Si el paciente pierde respuesta, ver la sección ADVERTENCIAS: Pérdida de Respuesta a Nplate.

Discontinuación del Tratamiento

Los pacientes deberían evaluarse clínica y periódicamente y el médico debería decidir la continuación del tratamiento teniendo en cuenta a cada paciente en particular.

Si el recuento de plaquetas no se incrementa a un nivel suficiente, después de 4 semanas de administración de la dosis más alta (10 mcg/kg) en forma semanal, suspender Nplate para evitar un sangrado importante clínicamente.

Es probable que la trombocitopenia reaparezca tras la discontinuación del tratamiento.

Uso de Nplate con Terapias Farmacológicas Concomitantes para la Púrpura Trombocitopénica Inmune (idiopática) (PTI)

Las terapias farmacológicas para la PTI utilizadas en combinación con Nplate en estudios clínicos incluyeron corticoides, danazol, azatioprina, inmunoglobulina normal (IVIG) e inmunoglobulina anti-D Rho. Si el recuento plaquetario del paciente es $> 50 \times 10^9/L$, otras terapias farmacológicas para la PTI pueden reducirse o suspenderse.

Reconstitución

Reconstituir sólo con agua estéril para inyecciones como se detalla en la Tabla 2. No utilizar agua salina o bacteriostática para inyección al reconstituir el producto.

Tabla 2. Contenido y Reconstitución de Frascos Ampolla de Nplate Monodosis

Nplate Frasco Ampolla Monodosis	Contenido Total por Frasco Ampolla de Romiplostim	Volumen de Agua Estéril para Inyectable	Volumen y Producto Entregable	Concentración Final
250 mcg	375 mcg	agregar 0,72 mL	$250 \text{ mcg} \div 0,5 \text{ mL} = 500 \text{ mcg/mL}$	500 mcg/mL

500 mcg	625 mcg	agregar 1,2 mL	=	500 mcg en 1 mL	500 mcg/mL
---------	---------	----------------	---	--------------------	------------

Cada frasco ampolla contiene un sobrellenado adicional a fin de garantizar que 250 mcg o 500 mcg de romiplostim puedan ser entregados (Tabla 2).

Dado que el volumen de inyección puede ser muy pequeño, debería utilizarse una jeringa con graduaciones de 0,01 mL.

Remover el frasco ampolla ligeramente e invertirlo para reconstituir. **NO SACUDIR O AGITAR EL FRASCO AMPOLLA FUERTEMENTE.** Generalmente, la disolución de Nplate lleva menos de 2 minutos. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora.

Antes de la administración, los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente a fin de identificar material particulado y decoloración. Si se observan partículas o decoloración, no debe utilizarse el contenido del recipiente.

El producto reconstituido puede mantenerse en una jeringa por un periodo máximo de 4 horas, aunque se recomienda que el producto reconstituido sea utilizado inmediatamente después de la reconstitución. La esterilidad del producto post-reconstitución, dependerá de la técnica aséptica y del ambiente en el que se preparó la dosis. Durante el tiempo que se conserve el romiplostim reconstituido en una jeringa, la temperatura no debe exceder 25°C y debe estar protegido de la luz.

Nplate debe utilizarse dentro de las 24 horas de la reconstitución.

El producto es para utilizarse una sola vez en un solo paciente. Desechar cualquier residuo.

No deben agregarse otros medicamentos a las soluciones que contienen Nplate.

Cálculo de la Dosis

Para determinar el volumen de inyección que deberá administrarse, primero identificar la dosis total de los pacientes en microgramos, empleando la información sobre dosificación en Dosis y Administración: Dosis Inicial y Ajustes de Dosis. Para calcular la dosis de Nplate, siempre debe utilizarse el peso corporal

real al inicio del tratamiento. Por ejemplo, un paciente de 75 kg que inicia una terapia a 1 mcg/kg comenzará con una dosis de 75 mcg. El volumen de la solución

de Nplate que deberá administrarse se calcula dividiendo la dosis en microgramos por la concentración de la solución de Nplate reconstituida (500 mcg/mL). En el ejemplo de este paciente, la dosis de 75 mcg se divide por 500 mcg/mL, lo cual da como resultado un volumen de inyección de 0,15 mL.

Precauciones Durante la Administración

Se deberá tener precaución durante la preparación de Nplate en el cálculo de la dosis y la reconstitución con el volumen correcto de agua estéril para inyectable. Se debe tener especial cuidado para asegurar que se retira el volumen adecuado de Nplate del frasco ampolla para la administración subcutánea

Condición de venta: Venta con fórmula médica

El interesado presenta ante la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017005910 emitido con respecto al concepto del Acta No. 05 de 2017 numeral 3.1.3.10., con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para continuar con la renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 5, noviembre de 2016
- Información para prescribir versión 5, noviembre de 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.

3.2.3.12. SIMPONI® 50 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20018951
Radicado : 2016116739 / 2017052121
Fecha : 17/04/2017
Interesado : Janssen Cilag S.A.
Fabricante : Baxter Pharmaceutical Solutions LLC.

Composición: Cada jeringa precargada contiene 50 mg de Golimumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Artritis reumatoide (AR):

Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® por administración subcutánea (SC) y por administración intravenosa (IV)

Artritis Psoriásica (APs):

Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Spondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para: La reducción de los signos y síntomas. Mejorar la movilidad de la columna. Mejorar la función física. Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica y severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs).

Colitis Ulcerativa:

Simponi® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en lactancia.

Niños menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

- Infecciones
- Tuberculosis
- Reactivación de virus de la hepatitis B
- Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
- Neoplasias pediátricas
- Linfoma y Leucemia
- Neoplasias distintas al linfoma
- Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)
- Trastornos neurológicos
- Reacciones hematológicas
- Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra
- Administración concomitante del TNF y abatacept
- Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección.
- Vacunas
- Reacciones alérgicas
- Sensibilidad al látex

Reacciones adversas: Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Infección de vías respiratorias (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)

Frecuentes: Infecciones bacterianas (como celulitis), infección de vías respiratorias inferiores (neumonía), infecciones virales (como gripe o herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.

Poco frecuentes: Infecciones, incluidas, shock séptico, pielonefritis

Raras: Histoplasmosis, coccidioidomicosis, tuberculosis, infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, bacterianas, por micobacterias atípicas y por protozoos), reactivación de la hepatitis B, neumocistosis, artritis bacteriana, bursitis infecciosa

Neoplasias benignas y malignas

Raras: Linfoma, leucemia

Desconocido: Cáncer pediátrico*

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada

Poco frecuentes: Recuento de neutrófilos reducido

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Autoanticuerpos positivos
Frecuentes: Reacciones alérgicas no graves
Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: Mareos, parestesia
Raras: Trastornos desmielinizantes (centrales y periféricos)
Trastornos cardiacos
Raras: Insuficiencia cardiaca congestiva (empeoramiento o de nueva aparición)
Trastornos vasculares
Frecuentes: Hipertensión
Raras: Vasculitis (sistémica)
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales
No común: Enfermedad Pulmonar Intersticial
Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Erupción, alopecia
Poco frecuentes: Psoriasis: de nueva aparición, palmar/plantar y pustular
Raras: Vasculitis (cutánea)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo
Raras: Síndrome similar al Lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Frecuentes: Pirexia, reacción en el lugar de inyección (eritema en el lugar de inyección, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación, parestesia)

Interacciones: Uso simultáneo de Simponi® con otras terapéuticas biológicas
No se recomienda combinar Simponi® con otras terapéuticas biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que Simponi®, incluidas anakinra y abatacept.

Vacunas vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos
No se deben administrar vacunas vivas simultáneamente con Simponi®.

Agentes infecciosos terapéuticos no deberán ser administrados concurrentemente con Simponi®.

Metotrexato

Aunque el uso simultáneo de metotrexato da lugar a una mayor concentración mínima en estado estacionario de Simponi® en pacientes con AR, APs o EA, los datos no indican que sea necesario ajustar la dosis de Simponi® ni de Metotrexato

Vía de administración:

Dosificación y Grupo etario: Simponi® por administración subcutánea (SC)

Condición de venta: Pacientes adultos con:

Artritis reumatoide

50 mg de SIMPONI® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Artritis psoriásica/espondilitis anquilosante

50 mg de SIMPONI® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI administrado como una inyección subcutánea una vez al mes, en la misma fecha cada mes.

Colitis Ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, seguidos por 100 mg a la semana 2 y después de eso 50 mg cada 4 semanas (ver propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg.

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, seguidos por 100 mg a la semana 2, luego 100 mg cada 4 semanas (ver propiedades farmacodinámicas).

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser reducidas de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo

El interesado presenta a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2017000684 emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.10 para continuar con la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica.
- Inserto versión febrero 16 de 2016.
- Información para prescribir versión febrero 16 de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto emitido mediante Acta No. 27 de 2016, numeral 3.1.3.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario.

para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición: Cada jeringa precargada contiene 50 mg de Golimumab.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones: Artritis reumatoide (AR):

Simponi®, en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural.

Simponi® por administración subcutánea (SC) y por administración intravenosa (IV)

Artritis Psoriásica (APs):

Simponi®, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada. Inhibición de la progresión del daño estructural

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Spondilitis anquilosante (EA):

Simponi® está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Espondiloartritis axial no radiográfica (nr Axial SpA)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para: La reducción de los signos y síntomas. Mejorar la movilidad de la columna. Mejorar la función física. Mejorar la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica y severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína C reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que

han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDs).

Colitis Ulcerativa:

Simponi® está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® por administración subcutánea (SC)

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No se recomienda el uso en mujeres embarazadas y en lactancia. Niños menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

- Infecciones
- Tuberculosis
- Reactivación de virus de la hepatitis B
- Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
- Neoplasias pediátricas
- Linfoma y Leucemia
- Neoplasias distintas al linfoma
- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
- Trastornos neurológicos
- Reacciones hematológicas
- Administración concomitante de antagonistas del TNF y anakinra
- Administración concomitante del TNF y abatacept
- Cuando se cambia de un medicamento biológico a otro, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de infección.
- Vacunas
- Reacciones alérgicas
- Sensibilidad al látex

Reacciones adversas: Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Infección de vías respiratorias (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)

Frecuentes: Infecciones bacterianas (como celulitis), infección de vías respiratorias inferiores (neumonía), infecciones virales (como gripe o herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.

Poco frecuentes: Infecciones, incluidas, shock séptico, pielonefritis

Raras: Histoplasmosis, coccidioidomicosis, tuberculosis, infecciones oportunistas (infecciones fúngicas invasivas, bacterianas, por micobacterias)

atípicas y por protozoos), reactivación de la hepatitis B, neumocistosis, artritis bacteriana, bursitis infecciosa

Neoplasias benignas y malignas

Raras: Linfoma, leucemia

Desconocido: Cáncer pediátrico*

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada

Poco frecuentes: Recuento de neutrófilos reducido

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia

Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Muy frecuentes: Autoanticuerpos positivos

Frecuentes: Reacciones alérgicas no graves

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Mareos, parestesia

Raras: Trastornos desmielinizantes (centrales y periféricos)

Trastornos cardiacos

Raras: Insuficiencia cardiaca congestiva (empeoramiento o de nueva aparición)

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión

Raras: Vasculitis (sistémica)

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

No común: Enfermedad Pulmonar Intersticial

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Estreñimiento

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, alopecia

Poco frecuentes: Psoriasis: de nueva aparición, palmar/plantar y pustular

Raras: Vasculitis (cutánea)

Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Síndrome similar al Lupus

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Pirexia, reacción en el lugar de inyección (eritema en el lugar de inyección, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación, parestesia)

Interacciones: Uso simultáneo de Simponi® con otras terapéuticas biológicas

No se recomienda combinar Simponi® con otras terapéuticas biológicas

utilizadas para tratar las mismas afecciones que Simponi®, incluidas anakinra y abatacept.

Vacunas vivas/Agentes Infecciosos Terapéuticos

No se deben administrar vacunas vivas simultáneamente con Simponi®.

Agentes infecciosos terapéuticos no deberán ser administrados concurrentemente con Simponi®.

Metotrexato

Aunque el uso simultáneo de metotrexato da lugar a una mayor concentración mínima en estado estacionario de Simponi® en pacientes con AR, APs o EA, los datos no indican que sea necesario ajustar la dosis de Simponi® ni de Metotrexato

Vía de administración: Subcutanea (SC), Intravenosa (IV)

Dosificación y Grupo etario: Simponi® por administracion subcutanea (SC)

Condición de venta: Pacientes adultos con:

Artritis reumatoide

50 mg de Simponi® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Artritis psoriásica/espondilitis anquilosante

50 mg de Simponi® administrados mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de Simponi administrado como una inyección subcutánea una vez al mes, en la misma fecha cada mes.

Colitis Ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de Simponi®, seguidos por 100 mg a la semana 2 y después de eso 50 mg cada 4 semanas.

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg.

Administrar inicialmente 200 mg de Simponi®, seguidos por 100 mg a la semana 2, luego 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser reducidas de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes

que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10

Inserto: La Sala recomienda aprobar el inserto versión febrero 16 de 2016 y la información para prescribir versión febrero 16 de 2016 para el producto de la referencia.

Plan de gestión de riesgo: debe presentarse junto con la solicitud de registro sanitario para el análisis por parte del Grupo de Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos que incluya las estrategias del fortalecimiento del programa de educación al paciente y a los profesionales de la salud para asegurar que en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) se de con metotrexato (MTX)

3.2.4 MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. PROLIA®

Expediente : 20028103
Radicado : 2017098906
Fecha : 13/07/2017
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada jeringa prellenada por 1mL contiene 60mg de Denosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: Osteoporosis postmenopáusica

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, prolia incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal

Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en hombres

Prolia está indicado

Hipocalcemia. Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de prolia. Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina d en todos los pacientes que reciban prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización. Este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (onj, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. Onj fue reportado raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej, extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para onj en pacientes recibiendo prolia. El riesgo de onj puede incrementar con la duración de la exposición a prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para onj en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen onj mientras están bajo tratamiento con prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen onj durante el tratamiento con prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de xgeva®. Los pacientes recibiendo prolia no deben recibir xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocanterica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. Deficiencia de vitamina d, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. Bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva ósea. Durante el tratamiento con prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingles. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Nuevas precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina d en todos los pacientes que reciban prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina d antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a su hospitalización. Este tipo de infecciones fueron más frecuentes en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (onj, por sus siglas en inglés) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. Onj fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej., extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para onj en pacientes que recibieron prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para onj en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen onj mientras están bajo tratamiento con prolia deben estar bajo el cuidado de un odontólogo o de un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen onj durante el tratamiento con prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de xgeva®. Los pacientes recibiendo prolia no deben recibir xgeva.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej. Deficiencia de vitamina d, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej. Bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva ósea. Durante el tratamiento con prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o inglés. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Después de interrumpir el tratamiento con prolia pueden presentarse fracturas vertebrales múltiples (fvm), especialmente en pacientes con antecedentes de fractura vertebral.

Se debe recomendar a los pacientes no interrumpir la terapia con prolia sin asesoría médica. Antes de interrumpir el tratamiento con prolia debe evaluarse el beneficio/riesgo para cada paciente.

Si el tratamiento con prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

El interesado solicita a 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
- Inserto versión 3 de Julio de 2017
- Información para prescribir versión 3 de Julio de 2017

Nuevas indicaciones:

Osteoporosis Postmenopáusica

Prolia está indicado para el tratamiento a largo plazo de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, independientemente del valor de la Densidad Mineral Ósea (DMO) al momento de su seguimiento. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia incrementa la densidad mineral ósea y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Pérdida Ósea en Pacientes Sometidos a Terapia Antineoplásica con Ablación Hormonal

Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en Hombres

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides

Prolia está indicado para el tratamiento de la osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida con glucocorticoides o de inicio reciente en mujeres y hombres con riesgo incrementado de fractura

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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:

Tratamiento alternativo en:

Osteoporosis Postmenopáusica

Prolia está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia incrementa la densidad mineral ósea y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Pérdida Ósea en Pacientes Sometidos a Terapia Antineoplásica con Ablación Hormonal

Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en Hombres

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides

Prolia está indicado para el tratamiento de la osteoporosis asociada con una terapia sistémica sostenida con glucocorticoides o de inicio reciente en mujeres y hombres con riesgo incrementado de fractura, en casos donde el uso de las otras medidas de prevención y tratamiento de osteoporosis inducida por glucocorticoides (bifosfonatos) no han sido suficientes.

La Sala no considera apropiado incluir el término a largo plazo, por cuanto en las indicaciones aprobadas no se encuentra restringido el tiempo de duración del tratamiento y el mismo puede ser establecido por el médico tratante de acuerdo al balance riesgo beneficio de cada paciente.

Igualmente, la Sala tampoco considera apropiado incluir en la indicación “independientemente del valor de la Densidad Mineral Ósea (DMO) al momento de su seguimiento.”, ya que los criterios de inclusión del estudio presentado establecía unos parámetros de T-Score definidos (FREEDOM 20030216) y el estudio de extensión solo realizó un seguimiento de las pacientes incluidas en el estudio inicial (FREEDOM EXTENSION).

Adicionalmente, la Sala considera que en precauciones y advertencias se debe incluir osteonecrosis en conducto auditivo externo.

Finalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 HERTRAZ

Radicado : 17082677
Fecha : 04/08/2017
Interesado : Productos Roche S.A.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas nuevas, nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar acerca de los siguientes puntos:

1. Si en el procedimiento de evaluación farmacológica del producto Hertraz del fabricante Mylan Pharmaceuticals Private Limited se aportaron estudios clínicos propios que evidencie la seguridad, calidad y eficacia frente a cada una de las siguientes indicaciones:
 - a. Cáncer de mama temprano
 - b. Cáncer gástrico
2. Si en el procedimiento de evaluación farmacológica del producto Hertraz del fabricante Mylan Pharmaceuticals Private Limited, se solicitó una extrapolación de indicaciones, sin contar con el soporte de estudios clínicos propios que fundamente la autorización de las indicaciones de cáncer de mama temprano y cáncer gástrico.
3. En el evento que en el procedimiento de solicitud de evaluación farmacológica del producto Hertraz del fabricante Mylan Pharmaceuticals Private Limited no se haya aportado estudios clínicos propios para las indicaciones de: cáncer de mama temprano y cáncer gástrico se otorgue

una autorización del registro sanitario únicamente condicionada a la indicación de cáncer de mama metastásico.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúa lo siguiente:

1. Si en el procedimiento de evaluación farmacológica del producto Hertraz del fabricante Mylan Pharmaceuticals Private Limited se aportaron estudios clínicos propios que evidencie la seguridad, calidad y eficacia frente a cada una de las siguientes indicaciones:
 - a. Cáncer de mama temprano
 - b. Cáncer gástrico

Rta: La información allegada para la evaluación farmacológica del producto de la referencia incluyó caracterización fisicoquímica, molecular y biológica junto con estudios preclínicos y clínicos suficientes para demostrar seguridad y eficacia similar a la del producto de referencia.

Adicionalmente, de acuerdo al estado actual del arte del desarrollo de productos competidores biotecnológicos no se requiere evaluación en cada indicación mediante estudios clínicos independientes cuando hay alto nivel de caracterización y similaridad

2. Si en el procedimiento de evaluación farmacológica del producto Hertraz del fabricante Mylan Pharmaceuticals Private Limited, se solicitó una extrapolación de indicaciones, sin contar con el soporte de estudios clínicos propios que fundamente la autorización de las indicaciones de cáncer de mama temprano y cáncer gástrico.

Rta: De acuerdo al estado actual del arte del desarrollo de productos competidores biotecnológicos no se requiere evaluación en cada indicación mediante estudios clínicos independientes cuando hay alto nivel de caracterización y similaridad

3. En el evento que en el procedimiento de solicitud de evaluación farmacológica del producto Hertraz del fabricante Mylan Pharmaceuticals Private Limited no se haya aportado estudios clínicos propios para las indicaciones de: cáncer de mama temprano y cáncer gástrico se otorgue una autorización del registro sanitario únicamente condicionada a la indicación de cáncer de mama metastásico.

Rta: La información allegada para la evaluación farmacológica del producto de la referencia incluyó caracterización fisicoquímica, molecular y biológica junto con estudios preclínicos y clínicos suficientes para demostrar seguridad y eficacia similar a la del producto de referencia. Adicionalmente, de acuerdo al estado actual del arte del desarrollo de productos competidores biotecnológicos no se requiere evaluación en cada indicación mediante estudios clínicos independiente cuando hay alto nivel de caracterización y similitud

3.3.2 ABCERTIN (IMIGLUSERASA)

Radicado : 17086561

Fecha : 16/08/2017

Interesado : Asociación colombiana de pacientes con enfermedades de depósito lisosomal ACOPEL

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas nuevas, nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar frente medicamento de la referencia, teniendo en cuenta que según su concepto no hace referencia a un biosimilar sino a un bioterapéutico no comparable por la definición dada por la OMS.

Adicionalmente indica que los estudios clínicos propios de Abcertin no alcanza a demostrar seguridad y eficacia, pues hacen referencia a un producto que no cuenta con estudio en menores de edad, sino en población coreana, sin tener en cuenta que la enfermedad de Gaucher es más agresiva en Latinoamérica y los resultados de tratamiento varían en la región.

Por otra parte, es un medicamento que no se encuentra aprobado ni por el EMA ni por FDA y ha sido rechazado por la mayoría de entidades regulatorias de otros países, resaltando que solamente ha sido aprobada en países como México, Ecuador y Corea del Sur.

Como asociación de pacientes necesitan que se garantice la evaluación de Abcertin en cuanto al patrón de glicosilación y demostrar que la variabilidad en ese sentido está dentro de los rangos demostrados por la molécula innovadora y además se debería evaluar el proceso de calidad de lote a lote de medicamento.

Por otro lado indica que tiene conocimiento de que a esta molécula solo se han realizado procesos de inmunogenicidad en menos de (15) pacientes coreanos y en menos de un año, lo que no permite dar certeza de la no generación de anticuerpos a partir del primer año.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe allegado por el interesado.

3.3.3 17089204

Fecha : 24/08/2017

Interesado : Eli Lilly interamerica, INC.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas nuevas, nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar acerca de los siguientes puntos:

1. Si la evaluación farmacológica del producto Teriparatida de la compañía Lafrancol debe actualizarse, por cuanto, la aprobación de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA ocurrió hace 5 años.
2. Si es necesario que se evalúen los planes de gestión del riesgo del producto Teriparatida de Lafrancol de acuerdo a las directrices actuales de Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de INVIMA
3. Revisadas las bases de datos públicas en donde se registran estudios clínicos realizados a nivel mundial, únicamente se encuentran protocolos de estudios clínicos del producto Teriparatida de fabricante Intas Biopharmaceuticals Ltda y no se encuentra ninguna publicación en revistas de referencia, que confirme que estos estudios fueron finalizados. Por lo tanto, se solicita que se evalúe nuevamente, si con la información aportada en su momento es suficiente para continuar con el proceso de Registro Sanitario del producto, o si sería necesario de nuevo realizar su revisión de evaluación farmacológica.
4. En atención a que de acuerdo a repuesta del día 17 de febrero de 2016 de la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos del INVIMA, Oficio 600-0936-16, se estableció que el producto Teriparatida de la compañía Lafrancol no contaba con evaluación de inmunogenicidad, se solicita que – tal como se lo menciona en el oficio – se revise este caso específico y se informe cuales medidas pertinentes son tomadas al respecto, ya que como lo establece la Resolución 4490 de 2016, (Guía de inmunogenicidad para los medicamentos Biológicos) la inmunogenicidad puede ser generada por

cualquier medicamento Biológico y puede tener consecuencias clínicas sobre su eficacia o seguridad.

5. Se solicita se informe si a la fecha existe evidencia sobre la comercialización del producto Teriparatida la Lafrancol en otros países y por lo tanto, si existen autorizaciones sanitarias de otras entidades regulatorias para este producto, ya que en oficio 600-0936-16 se informa que no se tiene registro de comercialización en otros países. Teniendo en cuenta que el producto fue aprobado por primera vez en el país de origen (India) en el 2012, llamaría la atención que Colombia fuera el único país en donde se encontrara el proceso de registro.
6. De acuerdo a la información aportada se establezca si la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos hará una revisión de su concepto establecido en el Acta No. 46 del 24 de Septiembre de 2012 (numeral 3.1.3.7) frente al producto Teriparatida de Lafrancol y las razones del caso.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora conceptúa lo siguiente:

1. Si la evaluación farmacológica del producto Teriparatida de la compañía Lafrancol debe actualizarse, por cuanto, la aprobación de la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora del INVIMA ocurrió hace 5 años.

Rta: En cada renovación se debe actualizar la información farmacológica, como se hace con todos los medicamentos

2. Si es necesario que se evalúen los planes de gestión del riesgo del producto Teriparatida de Lafrancol de acuerdo a las directrices actuales de Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de INVIMA

Rta: A todos los productos que evalúa la Sala se aplica la normatividad sanitaria que le aplique en el momento de la evaluación farmacológica

3. Revisadas las bases de datos públicas en donde se registran estudios clínicos realizados a nivel mundial, únicamente se encuentran protocolos de estudios clínicos del producto Teriparatida de fabricante Intas Biopharmaceuticals Ltda y no se encuentra ninguna

publicación en revistas de referencia, que confirme que estos estudios fueron finalizados. Por lo tanto, se solicita que se evalúe nuevamente, si con la información aportada en su momento es suficiente para continuar con el proceso de Registro Sanitario del producto, o si sería necesario de nuevo realizar su revisión de evaluación farmacológica.

Rta: El interesado presentó la información que a juicio de la Sala se consideró suficiente para evaluar la eficacia y seguridad del producto de la referencia, la cual permitió recomendar la aprobación de la evaluación farmacológica. A la fecha no se tienen elementos que desvirtúen dicha evaluación.

4. En atención a que de acuerdo a repuesta del día 17 de febrero de 2016 de la Dirección de Medicamentos y productos Biológicos del INVIMA, Oficio 600-0936-16, se estableció que el producto Teriparatida de la compañía Lafrancol no contaba con evaluación de inmunogenicidad, se solicita que – tal como se lo menciona en el oficio – se revise este caso específico y se informe cuales medidas pertinentes son tomadas al respecto, ya que como lo establece la Resolución 4490 de 2016, (Guía de inmunogenicidad para los medicamentos Biológicos) la inmunogenicidad puede ser generada por cualquier medicamento Biológico y puede tener consecuencias clínicas sobre su eficacia o seguridad.

Rta: A todos los productos que evalúa la Sala se aplica la normatividad sanitaria que le aplique en el momento de la evaluación farmacológica

5. Se solicita se informe si a la fecha existe evidencia sobre la comercialización del producto Teriparatida la Lafrancol en otros países y por lo tanto, si existen autorizaciones sanitarias de otras entidades regulatorias para este producto, ya que en oficio 600-0936-16 se informa que no se tiene registro de comercialización en otros países. Teniendo en cuenta que el producto fue aprobado por primera vez en el país de origen (India) en el 2012, llamaría la atención que Colombia fuera el único país en donde se encontrara el proceso de registro.

Rta: A la fecha no se tienen elementos que desvirtúen las conclusiones a las que llegó la Sala en la evaluación farmacológica del producto de la referencia, si se llegará a presentar evidencias en contrario el Invima procederá en consecuencia. Adicionalmente, cuando se presenta la renovación del registro sanitario de los medicamentos el interesado debe allegar el informe periódico de seguridad en el que den cuenta de su estado.

regulatorio y comercialización en el mundo. Finalmente, se le recuerda al interesado que la información de las otras agencias regulatorias son de acceso público para su consulta

6. De acuerdo a la información aportada se establezca si la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos hará una revisión de su concepto establecido en el Acta No. 46 del 24 de Septiembre de 2012 (numeral 3.1.3.7) frente al producto Teriparatida de Lafrancol y las razones del caso.

Rta: A la fecha no se tienen elementos que desvirtúen las conclusiones a las que llegó la Sala en la evaluación farmacológica del producto de la referencia, si se llegará a presentar evidencias en contrario el Invima procederá en consecuencia.

3.3.4. GAZYVA®

Radicado : 17039916

Fecha : 11/04/2017

Interesado : Productos Roche S.A

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Septiembre de 2017 al interesado Productos Roche S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del concepto emitido en Acta No. 03 de 2017, numeral 3.3.11.

3.3.4. VOLIBRIS 5mg VOLIBRIS 10mg

Radicado : 17040366

Fecha : 17/04/2017

Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Septiembre de 2017 al interesado GlaxoSmithKline Colombia S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del concepto emitido en Acta No. 24 de 2016 primera parte, numeral 3.10.2.

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. HUMIRA®

Expediente : 19939766

Radicado : 2016118340/2017035456

El grupo de Apoyo de la Sala Especializada de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos biológicos, aclarar el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2017 numeral 3.3.2., en el sentido de conceptuar sobre la solicitud de Modificación de la Dosificación dado que el interesado solicita aprobar:

Modificación de Dosificación

Uveítis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial. Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Pero la Indicación conceptuada fue:

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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido mediante Acta No. 14 de 2017 numeral 3.3.2., en el sentido de indicar que la dosificación para Uveítis es el la siguiente:

Nueva Dosificación:

Uveítis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una

semana después de la dosis inicial. Humira puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Adicionalmente, el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto y al concepto del Acta No. 14 de 2017 numeral 3.3.2.

**3.4.2. DILATREND TABLETAS 6,25 mg
DILATREND TABLETAS 12,5 mg
DILATREND TABLETAS 25 mg**

Expediente : 40526 / 218021 / 218019

Radicado : 2017061836 / 2017061834 / 2017061829

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora complementa el concepto emitido en el Acta No. 01 de 2017 numeral 3.1.2.8., en el sentido de indicar que las indicaciones aprobadas son las siguientes y no como aparecen en el Acta de la referencia:

Nuevas Indicaciones:

- **Hipertensión arterial:** El carvedilol está indicado para el tratamiento de la hipertensión idiopática (esencial). Puede administrarse solo o en asociación con otros antihipertensivos (por ejemplo: antagonistas del calcio, diuréticos)”
- **Cardiopatía coronaria:** El carvedilol ha demostrado tener eficacia clínica en la cardiopatía coronaria. Incluyendo la disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio: Tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$ o índice de movilidad parietal $\leq 1,3$), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio.
- **Insuficiencia cardíaca crónica:** Salvo que exista alguna contraindicación, el carvedilol está indicado en el tratamiento de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable y sintomática —leve, moderada o grave— de origen isquémico o de otro origen, en

asociación con el tratamiento habitual (incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y los diuréticos, con o sin digitálicos).

- **Disfunción ventricular izquierda posterior al infarto agudo de miocardio: Tratamiento a largo plazo después del infarto de miocardio complicado con una disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$ o índice de movilidad parietal $\leq 1,3$), en asociación con IECA y otros fármacos recomendados para el tratamiento de los pacientes después del infarto de miocardio**

Adicionalmente, la Sala ratifica la aprobación de los siguientes puntos, para los productos de la referencia:

- Modificación de contraindicaciones
- Información Para Prescribir Versión CDS 6.0 Marzo 2014

Nuevas contraindicaciones:

El carvedilol no debe usarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad al carvedilol o a cualquier ingrediente del producto
- Insuficiencia cardíaca inestable o descompensada
- Disfunción hepática clínicamente manifiesta

Como ocurre con otros bloqueantes β , el carvedilol no debe utilizarse en pacientes con:

- Bloqueo auriculoventricular (AV) de 2º o 3er grado (salvo si se ha implantado un marcapasos permanente)
- Bradicardia grave (< 50 latidos/minuto)
- Síndrome de disfunción del nódulo sinusal (incluido el bloqueo sinoauricular)
- Hipotensión arterial grave (tensión arterial sistólica < 85 mmHg)
- Choque cardiogénico
- Antecedentes de broncoespasmo o asma"
- Embarazo, lactancia y niños menores de 18años

Siendo las 16:00 del día 14 de Septiembre de 2017, 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

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB

LAURA PINEDA VELANDIA
Miembro SEMNNIMB

RUTH LIBIA OSPINA MORENO

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB