



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 20 DE 2020

SESIÓN ORDINARIA 5, 6, 7 y 8 DE OCTUBRE DE 2020
SESIÓN EXTRAORDINARIA 16 DE OCTUBRE DE 2020

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

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Claudia Yaneth Niño Cordero
Kelly Johana Ospina Velásquez
Judy Hasleidy Martínez Martínez
Adriana Magally Monsalve Arias
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Diana Milena Calderón Noreña

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB

Acta No. 17 de 2020 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 CALQUENCE® 100 mg

Expediente : 20178372

Radicado : 20201059742

Fecha : 13/03/2020

Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula contiene 100 mg de Acalabrutinib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones: (Del Documento)

Calquence® (acalabrutinib) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP).

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Hemorragia

Han ocurrido eventos hemorrágicos graves, incluyendo eventos mortales, en pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. Se produjo hemorragia importante (eventos hemorrágicos Grado 3 o mayor, graves, o algunos eventos del sistema nervioso central) en el 3,6% de los pacientes, con muertes ocurridas en el 0,1% de los pacientes. En general, sucedieron eventos hemorrágicos, incluyendo equimosis y petequias de cualquier grado, en el 46% de los pacientes con enfermedades malignas hematológicas.

No se conoce bien el mecanismo para los eventos hemorrágicos.

Los pacientes que estén recibiendo agentes antitrombóticos pueden estar en un riesgo aumentado de hemorragia. Úselo con precaución con agentes antitrombóticos y considere la posibilidad de monitoreo adicional para detectar signos de hemorragia cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Tenga en cuenta el beneficio-riesgo de suspender CALQUENCE durante 3 días como mínimo, antes y después de cirugía.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

Se han producido infecciones graves (bacterianas, virales o micóticas), incluyendo eventos mortales en pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia.

Ocurrieron infecciones Grado 3 o mayor en el 18% de estos pacientes. La infección Grado 3 o mayor reportada con mayor frecuencia fue neumonía. Se han presentado infecciones causadas por reactivación del virus de hepatitis B (HBV), aspergilosis, y leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML).

Considere la posibilidad de profilaxis en pacientes que estén en riesgo incrementado de infecciones oportunistas. Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y trátelos según sea médicamente apropiado.

Citopenias

Se han producido citopenias Grado 3 o 4 emergentes del tratamiento, incluyendo neutropenia (21%), anemia (10%) y trombocitopenia (7%) según las determinaciones de laboratorio, en pacientes con enfermedades malignas hemorrágicas (n=1040) tratadas con CALQUENCE en monoterapia.

Supervise los cuadros hemáticos completos según sea médicamente apropiado.

Segundas enfermedades malignas primarias

Se presentaron segundas enfermedades malignas primarias, incluyendo cánceres no de piel, en el 12% de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia. La segunda enfermedad maligna primaria más frecuente fue el cáncer de piel, que ocurrió en el 7% de los pacientes. Controle a los pacientes en lo referente a la aparición de cánceres de piel.

Fibrilación auricular

En pacientes con enfermedades malignas hematológicas (n=1040) tratados con CALQUENCE en monoterapia, se presentó fibrilación/flutter auricular Grado 3 en el 1% de los pacientes, y Grado 1 o 2 en el 3% de los pacientes. Vigile para detectar síntomas (por ej., palpitaciones, mareo, síncope, dolor torácico, disnea) de fibrilación auricular y flutter auricular, y obtenga un ECG según sea apropiado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad de CALQUENCE se basa en datos combinados de 1040 pacientes con enfermedades hematológicas malignas que estaban recibiendo CALQUENCE en monoterapia.

Las reacciones adversas (ADRs) más frecuentes ($\geq 20\%$) de cualquier grado, reportadas en pacientes que estaban recibiendo Acalabrutinib, fueron infección, dolor de cabeza, diarrea, equimosis, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, y erupción cutánea.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones medicamentosas adversas Grado ≥ 3 , reportadas con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) fueron infección (17,6%), neutropenia (14,2%), y anemia (7,8%).

Se reportaron reducciones de la dosis debido a eventos adversos en el 4,2% de los pacientes. Se reportó discontinuación debido a eventos adversos en el 9,3% de los pacientes. La intensidad media de la dosis fue 98,7%.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones medicamentosas adversas (ADRs) en estudios clínicos con pacientes que estaban recibiendo CALQUENCE en monoterapia, como tratamiento para enfermedades hematológicas malignas. La duración media del tratamiento con Acalabrutinib en monoterapia a través del conjunto de datos combinados fue 24,6 meses.

Las reacciones medicamentosas adversas se enumeran de acuerdo con la clase de sistema orgánico (SOC) en MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas están clasificadas según la frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada ADR se basa en la convención de CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($>1/100$ a $<1/10$); infrecuente ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$); muy raro ($<1/10,000$); desconocido (no se puede estimar a partir de datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones medicamentosas adversas* de pacientes con enfermedades malignas hematológicas tratados con Acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

MedDRA SOC	Término MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado $\geq 3^{\dagger}$
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Leucopenia [†]	Muy frecuente (16,2%)	14%
	Neutropenia	Muy frecuente (15,7%)	14%
	Anemia	Muy frecuente (13,8%)	8%
	Trombocitopenia	Frecuente (8,9%)	4,8%
Trastornos cardíacos	Fibrilación/flutter auricular [†]	Frecuente (4,4%)	1,3%
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente (37,8%)	1,1%
	Mareo	Muy frecuente (13,4%)	0,2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Epistaxis	Frecuente (7%)	0,3%
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente (36,7%)	2,6%
	Náuseas	Muy frecuente (21,7%)	1,2%
	Estreñimiento	Muy frecuente (14,5%)	0,1%
	Dolor abdominal [†]	Muy frecuente (12,5%)	1%
	Vómito	Muy frecuente (13,3%)	0,9%

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga	Muy frecuente (21,3%)	2%
	Astenia	Frecuente (5,3%)	0,8%
Trastornos del metabolismo y nutrición	Síndrome de lisis tumoral [±]	Infrecuente (0,5%)	0,4%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy frecuente (19,1%)	0,7%
	Dolor musculoesquelético [†]	Muy frecuente (33,1%)	1,5%
Infecciones e infestaciones	Infección [†]	Muy frecuente (66,7%)	18%
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas	Segunda enfermedad maligna primaria [†]	Muy frecuente (12,2%)	4,1%
	SPM excluyendo de piel no melanoma [†]	Frecuente (6,5%)	3,8%
	Enfermedad maligna de piel no melanoma [†]	Frecuente (6,6%)	0,5%
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Equimosis [†]	Muy frecuente (34,1%)	-
	Erupción cutánea [†]	Muy frecuente (20,3%)	0,6%
Trastornos vasculares	Hemorragia/Hematoma [†]	Muy frecuente (12,6%)	1,8%

^{*}Según los criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

[†]Incluye múltiples términos para ADR.

[±]Se observó un caso de síndrome de lisis tumoral inducido por medicamento en el brazo Acalabrutinib en el Estudio ASCEND.

Tabla 4. Alteraciones hematológicas de laboratorio emergentes del tratamiento para Acalabrutinib en monoterapia (n=1040)

SOC de MedDRA	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE Grado 3-4
Investigaciones (hallazgos basados en resultados de pruebas presentados como cambios de grado en los	Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	Muy frecuente (41,8%)	20,7%
	Disminución de la hemoglobina	Muy frecuente (42,6%)	10,1%
	Disminución de las plaquetas	Muy frecuente (31,1%)	6,9%

Según los criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

Poblaciones especiales

Personas mayores

De los 1040 pacientes en estudios clínicos de CALQUENCE en monoterapia, el 41% era mayor de 65 años y menor de 75 años y el 22% tenía 75 años de edad o más. No se



observaron diferencias clínicamente relevantes en la seguridad o eficacia entre pacientes $\geq$ 65 años y más jóvenes.

Interacciones:

Sustancias activas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib

Inhibidores de CYP3A

La coadministración con un inhibidor potente de CYP3A (200 mg de itraconazol una vez al día por 5 días) aumentó la $C_{\max}$ and AUC de Acalabrutinib 3,7 veces y 5,1 veces en sujetos sanos (N=17), respectivamente.

Al analizar a Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones farmacocinéticas (PBPK) basadas fisiológicamente con inhibidores de CYP3A potentes, moderados, y débiles, no muestran un cambio representativo en el AUC total de los componentes activos.

Tenga en cuenta tratamientos alternativos que no inhiban fuertemente la actividad del CYP3A. Los pacientes que están tomando inhibidores potentes de CYP3A (por ej., ketoconazol, conivaptan, claritromicina, indinavir, itraconazol, ritonavir, telaprevir, posaconazol, voriconazol) con CALQUENCE, deben ser monitoreados más de cerca para detectar reacciones adversas.

Sustancias activas que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib

Inductores de CYP3A

La coadministración de un inductor potente de CYP3A (600 mg de rifampicina una vez al día por 9 días) redujo la $C_{\max}$ y AUC de Acalabrutinib un 68% y 77% en sujetos sanos (N=24), respectivamente.

Al analizar a Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, las simulaciones de PBPK con inductores potentes de CYP3A mostraron una disminución de 21-51% en el AUC total AUC de componentes activos. Las simulaciones con un inductor moderado de CYP3A (efavirenz) mostraron una reducción de 25% en el AUC total de componentes activos.

Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de actividad de CYP3A (por ej., fenitoína, rifampicina, carbamazepina). Evite el St. John's Wort que puede reducir impredeciblemente las concentraciones plasmáticas de Acalabrutinib. Si no se puede evitar la administración de un inductor potente de CYP3A, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.

Medicamentos reductores del ácido gástrico

La solubilidad de Acalabrutinib disminuye a medida que aumenta el pH. La coadministración de Acalabrutinib con un antiácido (1 g de carbonato de calcio) redujo el AUC de Acalabrutinib un 53% en sujetos sanos. La coadministración con un inhibidor de la bomba de protones (40 mg de omeprazol por 5 días) disminuyó el AUC de Acalabrutinib un 43%.

Si se requiere tratamiento con un agente reductor del ácido, considere la posibilidad de usar un antiácido (por ej., carbonato de calcio), o un antagonista de los receptores H2 (por ej., ranitidina o famotidina). Para uso con antiácidos, el intervalo entre la toma de los medicamentos debe ser de 2 horas como mínimo. En lo referente a los antagonistas de

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



receptores H2, CALQUENCE se debe tomar 2 horas antes del antagonista de receptores H2.

Debido al efecto prolongado de los inhibidores de la bomba de protones, la separación de la dosis con inhibidores de la bomba de protones puede no eliminar la interacción con CALQUENCE.

Sustancias activas cuyas concentraciones plasmáticas se pueden alterar por CALQUENCE

Sustratos de CYP3A

Según datos in vitro y modelación de PBPK, no es de esperar una interacción con sustratos de CYP a las concentraciones clínicamente relevantes.

Efectos de Acalabrutinib y su metabolito activo, ACP-5862, sobre los sistemas de transporte de medicamentos

Acalabrutinib puede aumentar la exposición a sustratos de BCRP coadministrados (por ej., metotrexato) a través de inhibición de la BCRP intestinal.

El ACP -5862 puede incrementar la exposición a sustratos de MATE1 coadministrados (por ej., metformina) a través de inhibición de la MATE1.

Efecto del alimento sobre acalabrutinib

En sujetos sanos, la administración de una sola dosis de 75 mg de acalabrutinib con una comida rica en grasa, con alto contenido calórico (aproximadamente 918 calorías, 59 gramos de carbohidratos, 59 gramos de grasa, y 39 gramos de proteína) no afectó el AUC media en comparación con la administración después de condiciones de ayuno. La C_{máx} resultante disminuyó un 73% y el T_{máx} se retardó 1-2 horas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con este producto medicinal debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticáncer.

Posología

La dosis recomendada de CALQUENCE es 100 mg (1 cápsula) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg), ya sea como monoterapia o en combinación con obinutuzumab. Consulte la información de prescripción de obinutuzumab para obtener información sobre la dosificación recomendada de obinutuzumab.

El intervalo de dosificación es de aproximadamente 12 horas.

El tratamiento con CALQUENCE se debe continuar hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Si un paciente omite una dosis de CALQUENCE por más de 3 horas, instruya al paciente para que tome la siguiente dosis a su hora habitual programada. No se deben tomar cápsulas adicionales de CALQUENCE para reponer una dosis omitida.

Ajustes de la dosis

En la Tabla 1 se muestran las modificaciones recomendadas de la dosis de CALQUENCE para reacciones adversas Grado ≥ 3 .

Interrumpa temporalmente a CALQUENCE para manejar una reacción adversa no hematológica Grado ≥ 3 relacionada con el tratamiento, trombocitopenia Grado 3 con hemorragia significativa, trombocitopenia Grado 4, o neutropenia Grado 4 que dure más de 7 días. Al solucionarse la reacción adversa Grado 1 o inicial (recuperación), reinicie CALQUENCE según lo recomendado en la Tabla 1.

Tabla 1. Ajustes de la dosis recomendados para reacciones adversas*

Ocurrencia de reacción adversa	Modificación de la dosis (Dosis inicial = 100 mg dos veces al día)
Primera y segunda	Reiniciar a 100 mg dos veces al día
Tercera	Reiniciar a 100 mg diarios
Cuarta	Descontinuar CALQUENCE

*Reacciones adversas clasificadas por los Criterios de Terminología Frecuente para Eventos Adversos del Instituto Nacional de Cáncer (NCI CTCAE) versión 4.03.

En la Tabla 2 se muestra el uso de CALQUENCE con inhibidores o inductores potentes de CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico

Tabla 2. Uso con inhibidores o inductores de CYP3A y agentes reductores del ácido gástrico

	Medicamento coadministrado	Uso recomendado de CALQUENCE
Inhibidores de CYP3A	Inhibidor potente de CYP3A	Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inhibidores potentes de CYP3A. Vigile a los pacientes de cerca para detectar reacciones adversas si están tomando inhibidores potentes de CYP3A.
Inductores de CYP3A	Inductor potente de CYP3A	Considere la posibilidad de tratamientos alternativos a los inductores potentes de CYP3A. Si estos inductores no se pueden evitar, aumente la dosis de CALQUENCE a 200 mg dos veces al día.
Agentes reductores del ácido gástrico	Inhibidores de la bomba de protones	Evite el uso concomitante.
	Antagonistas del receptor H2	Tome CALQUENCE 2 horas antes de tomar el antagonista de receptores H2.
	Antiácidos	El intervalo entre la toma de los medicamentos debe ser de 2 horas como mínimo.



Método de administración

CALQUENCE se debe deglutir entero con agua a aproximadamente a la misma hora todos los días. CALQUENCE se puede tomar con o sin alimento. La cápsula no se debe masticar, disolver o abrir.

Poblaciones especiales de pacientes

Personas mayores

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes de edad avanzada (edad $\geq$ 65 años)

Daño renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con daño renal leve a moderado (eGFR mayor o igual a 30 mL/min/1,73m² según lo estimado por la MDRD (ecuación de modificación de la dieta en enfermedad renal). No se ha estudiado la farmacocinética y seguridad de CALQUENCE en pacientes con daño renal severo (eGFR menor de 29 mL/min/1,73m²) o enfermedad renal terminal

Daño hepático

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes daño hepático leve o moderado (Child-Pugh A, Child-Pugh B, o bilirrubina total entre 1,5-3 veces el límite superior normal [ULN] y cualquier AST). No se recomienda usar CALQUENCE en pacientes con daño hepático severo (Child-Pugh C o bilirrubina total >3 veces el ULN y cualquier AST).

Enfermedad cardíaca severa

Los pacientes con enfermedad cardiovascular severa fueron excluidos de los estudios clínicos con CALQUENCE.

Población pediátrica y de adolescentes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de CALQUENCE en niños y adolescentes de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201059742
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20201059742

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Una vez revisada la versión 2.0 del plan de gestión de riesgos- PGR, el interesado debe allegar en español el programa de pacientes para la indicación solicitada, el cual es mencionado en el plan de farmacovigilancia para Colombia.

Adicionalmente, la Sala no recomienda la protección de la nueva entidad química por cuanto:

1.

Es un agente similar a ibrutinib tanto en su estructura, mecanismo de acción y eficacia y seguridad
2.

Se encuentra vencido el periodo de vigencia del registro sanitario del agente ibrutinib

Por lo cual, la Sala considera que le aplica el párrafo 1 del artículo 1 y el literal b del artículo 4 del decreto 2085 de 2002.

3.1.1.2 RINVOQ™

Expediente

:

20163151

Radicado

:

20191090726 / 20191199844 / 20201122980

Fecha

:

17/07/2020

Interesado

:

Abbvie S.A.S.

Composición:

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

Forma farmacéutica:

Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

RINVOQ™ está indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide de moderada a severamente activa.

RINVOQ™ se puede utilizar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD por sus siglas en inglés) sintéticos convencionales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

Infecciones serias

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

Tuberculosis

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

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

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

Reactivación viral

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

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

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o inactivadas en pacientes que reciben RINVOQ™. No se recomienda el uso de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes de la terapia con RINVOQ™. Antes de iniciar RINVOQ™,

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



se recomienda que los pacientes se pongan al día con todas las inmunizaciones, incluyendo las vacunas profilácticas para zóster, de acuerdo con las pautas de inmunizaciones vigentes.

Malignidad

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

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

Cáncer de piel no melanoma

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

Parámetros del laboratorio

Neutropenia: el tratamiento con RINVOQ™ se asoció a una incidencia aumentada de neutropenia (ANC <1000 células/mm³). No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de neutrófilos y la aparición de infecciones serias.

Linfopenia: se informaron casos de ALC <500 células/mm³ en los estudios clínicos de RINVOQ™. No hubo una asociación clara entre los recuentos bajos de linfocitos y la aparición de infecciones serias.

Anemia: en los estudios clínicos de RINVOQ™, se informaron casos de disminuciones en los niveles de hemoglobina a <8 g/dL.

La mayoría de los cambios hematológicos de laboratorio mencionados anteriormente fueron transitorios y se resolvieron con la interrupción temporal del tratamiento.

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

Lípidos

El tratamiento con RINVOQ™ se asoció a aumentos en los parámetros de lípidos, incluyendo el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés). Las elevaciones en el colesterol LDL disminuyeron a los niveles previos al tratamiento en respuesta a la terapia con estatinas. No se ha determinado el efecto de estas elevaciones de los parámetros de lípidos en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Elevaciones de las enzimas hepáticas

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

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

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

Productos medicinales inmunodepresores

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

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

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento.

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones	Infecciones de las vías respiratorias superiores (URTI)*		Neumonía Herpes zóster Herpes simple** Candidiasis oral
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipercolesterolemia	
Trastornos respiratorios, del tórax y del mediastino		Tos	

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos gastrointestinales		Náuseas	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		Pirexia	
Exploraciones complementarias		Aumento de la creatina-fosfocinasa en sangre (CPK)	
*La URTI incluye: sinusitis aguda, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, faringitis, faringoamigdalitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, infección viral del tracto respiratorio superior. ** El herpes simple incluye el herpes oral			

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ™ 15 mg fue del 27.4 % comparado con el 20.9 % en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de infección durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQ™ 15 mg fue del 19.5 %, en comparación con el 24.0 % en el grupo con MTX. La tasa general de infecciones a largo plazo para el grupo con RINVOQ™ 15 mg en los 5 estudios clínicos de fase 3 (2630 pacientes) fue de 93.7 eventos por cada 100 años-paciente.

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

Tuberculosis

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

Infecciones oportunistas (excluida la tuberculosis)

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



Malignidad

En los estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de malignidades, excluido el NMSC, durante 12/14 semanas en el grupo con RINVOQ 15 mg fue $<0.1\%$ en comparación con $<0.1\%$ en el grupo con placebo. En los estudios controlados con MTX, la frecuencia de malignidades excluyendo el NMSC durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQTM 15 mg fue del 0.6% en comparación con el 0.2% en el grupo con MTX. La tasa general de incidencia a largo plazo de malignidad para el grupo con RINVOQTM 15 mg en el programa de ensayos clínicos fue del 1.1% .

Perforaciones gastrointestinales

En estudios clínicos controlados con placebo con DMARD de base, la frecuencia de las perforaciones gastrointestinales en el grupo con RINVOQTM 15 mg fue del 0.2% en comparación con el 0% en el grupo con placebo. En los estudios controlados por MTX, no hubo perforaciones gastrointestinales durante 12/14 semanas en el grupo de monoterapia con RINVOQTM 15 mg o en el grupo con MTX. La tasa general a largo plazo de perforación gastrointestinal para el grupo con RINVOQTM 15 mg en los cinco estudios clínicos de fase 3 fue de 0.08 eventos por cada 100 años-paciente.

Trombosis

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

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) ≥ 3 veces el límite superior de normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en al menos una medición, en 2.1% y 1.5% de los pacientes tratados con RINVOQTM 15 mg, en comparación con 1.5% y 0.7% , respectivamente, de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los casos de elevaciones de las transaminasas hepáticas fueron asintomáticos y transitorios.

En estudios controlados con MTX, durante 12/14 semanas, se observaron elevaciones de ALT y AST ≥ 3 veces el ULN en por lo menos una medición en el 0.8% y el 0.4% de los pacientes tratados con RINVOQTM 15 mg, en comparación con el 1.9% y el 0.9% , respectivamente, de los pacientes tratados con MTX.

El patrón y la incidencia de la elevación en la ALT/AST permanecieron estables con el tiempo, incluidos los estudios de extensión a largo plazo.

Elevaciones de lípidos

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Elevaciones de la creatina-fosfocinasa

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

Neutropenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, las disminuciones en los recuentos de neutrófilos, por debajo de 1000 células/mm³ en al menos una medición, ocurrieron en el 1.1 % y <0.1 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ™ 15 mg y placebo, respectivamente. En estudios clínicos, el tratamiento se interrumpió en respuesta a un ANC <500 células/mm³. El patrón y la incidencia de las disminuciones en los recuentos de neutrófilos permanecieron estables en un valor inferior al valor basal con el tiempo, incluso con terapia extendida.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones en los recuentos de linfocitos por debajo de 500 células/mm³ en al menos una medición en el 0.9 % y el 0.7 % de los pacientes de los grupos con RINVOQ™ 15 mg y placebo, respectivamente.

Anemia

En estudios controlados con placebo con DMARD de base, hasta 12/14 semanas, se presentaron disminuciones de la hemoglobina por debajo de 8 g/L en por lo menos una medición en <0.1 % de los pacientes tanto en el grupo con RINVOQ™ 15 mg como en el grupo con placebo.

Interacciones:

Inhibidores fuertes del CYP3A

La exposición a upadacitinib aumenta cuando se administra junto con inhibidores fuertes de la CYP3A (como ketoconazol). RINVOQ™ debe usarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores fuertes de la CYP3A.

Inductores fuertes de la CYP3A

La exposición a upadacitinib se reduce cuando se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A (como rifampicina), lo que puede reducir el efecto terapéutico de RINVOQ™. Se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la actividad de la enfermedad si RINVOQ se administra junto con inductores fuertes de la CYP3A.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación recomendada

La dosis oral recomendada de RINVOQ™ es de 15 mg una vez al día con o sin alimentos.

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

Las tabletas de liberación prolongada de RINVOQ™ deben tragarse enteros. RINVOQ™ no se debe partir, triturar ni masticar.

Dosis olvidada

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

Interrupción de la dosis

Se recomienda que RINVOQ™ no se inicie en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos (ALC, por sus siglas en inglés) inferior a 500 células/mm³, un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) inferior a 1000 células/mm³ o que tengan niveles de hemoglobina inferiores a 8 g/dL.

El tratamiento con RINVOQ™ debe interrumpirse si el paciente desarrolla una infección seria y hasta que se controle dicha infección.

Tabla 1. Interrupciones de dosis recomendadas por anomalías de laboratorio.

Medida de laboratorio	Acción
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ANC es <1000 células/mm³ y se puede reiniciar una vez que el ANC vuelva a estar por encima de este valor.
Recuento absoluto de linfocitos (ALC)	El tratamiento se debe interrumpir si el ALC es <500 células/mm³ y se puede reiniciar una vez que el ALC vuelva a estar por encima de este valor.
Hemoglobina (Hb)	El tratamiento se debe interrumpir si la Hb es <8 g/dL y se puede reiniciar una vez que la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Transaminasas hepáticas	El tratamiento se debe interrumpir temporalmente si se sospecha de una lesión hepática inducida por el medicamento.

Dosificación en poblaciones especiales

Pediatría

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

Geriátrica

De los 4381 pacientes tratados en los cinco estudios clínicos de fase 3, un total de 906 pacientes con artritis reumatoide tenía 65 años de edad o más. No se observaron diferencias

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; sin embargo, hubo una tasa más alta de eventos adversos generales en los ancianos.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (Child-Pugh A) o moderada (Child-Pugh B). RINVOQ no se recomienda para el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020019777, en el sentido de:

- Revocar la Resolución No. 2020019777 del 17 de Junio del 2020, y en su lugar se conceda la aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que la evaluación farmacológica de upadacitinib ya fue resuelta en el Acta No. 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4.

3.1.1.3 CIDOFOVIR 75 mg/mL

Expediente : 20170183
Radicado : 20191187744 / 20201070194 / 20201127719
Fecha : 24/07/2020
Interesado : Strenuus Marketing S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 75 mg de Cidofovir anhidro.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión.

Indicaciones:

Cidofovir está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sin alteración renal. Solo debe utilizarse cuando otros medicamentos se consideren inadecuados.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes a los que no se pueda administrar probenecid u otros medicamentos derivados de la sulfonamida.

Cidofovir está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal

La administración concomitante de cidofovir con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos está contraindicada.

La inyección intraocular directa de cidofovir está contraindicada; la inyección directa puede asociarse con reducciones significativas en la presión intraocular y con disminución de la visión.

Precauciones y advertencias:

Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión ha sido formulado solamente para perfusión intravenosa y no debe administrarse por otros métodos, incluida la inyección intraocular, ni por vía tópica. Cidofovir debe administrarse solamente por perfusión en venas con circulación sanguínea adecuada, que permitan una dilución y una distribución rápida.

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de cidofovir en enfermedades distintas de la retinitis por CMV en adultos con SIDA.

Insuficiencia renal/Hemodiálisis

El tratamiento con cidofovir no debe iniciarse en pacientes con valores del aclaramiento de creatinina ≤ 55 ml/min o proteinuria $\geq 2+$ (≥ 100 mg/dl), ya que no se conocen las dosis óptimas de inducción y mantenimiento en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. La eficacia y la seguridad de cidofovir en estas condiciones no han sido establecidas.

La hemodiálisis de alto flujo ha demostrado capacidad para reducir los niveles plasmáticos de cidofovir en un 75% aproximadamente. La fracción de la dosis extraída durante la hemodiálisis es $51,9 \pm 11,0\%$.

Nefrotoxicidad

La principal toxicidad limitante de dosis relacionada con la administración de cidofovir es su nefrotoxicidad, que es dosis dependiente. No se ha evaluado la seguridad de cidofovir en pacientes en tratamiento con otros agentes que se sabe que son potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo: tenofovir, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina intravenosa, adefovir y vancomicina).

Cidofovir no debe administrarse concomitantemente con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato debido al riesgo de síndrome de Fanconi.

Se recomienda suspender el tratamiento con los agentes potencialmente nefrotóxicos al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con cidofovir.

Pacientes tratados con 3,0 mg/kg, 5,0 mg/kg ó 10,0 mg/kg de cidofovir sin probenecid concomitante, desarrollaron evidencia de lesión de células tubulares proximales, incluyendo glucosuria, y reducción del fosfato, del ácido úrico y del bicarbonato séricos, y con elevación

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la creatinina sérica. Los signos de nefrotoxicidad fueron parcialmente reversibles en algunos pacientes. El uso concomitante de probenecid es crucial para reducir la pronunciada nefrotoxicidad de cidofovir hasta un grado en el que resulta aceptable el balance beneficio/riesgo de la terapia con cidofovir.

Prevención de la nefrotoxicidad

El tratamiento debe acompañarse de la administración de probenecid oral y de rehidratación intravenosa adecuada con solución salina con cada dosis de cidofovir.

Todos los ensayos clínicos relacionados con la evaluación de la eficacia clínica se han realizado utilizando la administración concomitante de probenecid y cidofovir. Se deben administrar 2 gramos de probenecid 3 horas antes de la dosis de cidofovir y 1 gramo administrado a las 2 y a las 8 horas de completarse la perfusión de 1 hora de cidofovir (hasta un total de 4 gramos).

Para reducir las náuseas y/o vómitos potenciales asociados con la administración de probenecid, se debe aconsejar a los pacientes que consuman alimentos antes de recibir cada dosis de probenecid. Puede ser necesario administrar un antiemético.

En pacientes que desarrollan síntomas alérgicos o de hipersensibilidad al probenecid (por ejemplo, erupción, fiebre, escalofríos y anafilaxis), debe considerarse el uso profiláctico o terapéutico de un antihistamínico apropiado y/o de paracetamol.

La administración de cidofovir está contraindicada en pacientes que no pueden recibir probenecid debido a una hipersensibilidad clínicamente significativa al principio activo o al medicamento o a otros medicamentos que contengan sulfamidas. El uso de cidofovir sin tratamiento concomitante con probenecid no ha sido clínicamente investigado. La desensibilización a probenecid no está recomendada.

Además de probenecid, los pacientes deben recibir un total de un litro de solución salina al 0,9% (normal) por vía intravenosa inmediatamente antes de cada perfusión de cidofovir. Los pacientes que puedan tolerar la carga adicional de líquidos pueden recibir hasta un total de 2 litros de solución salina al 0,9%, por vía intravenosa, con cada dosis de cidofovir.

El primer litro de solución salina debe administrarse por perfusión durante un período de 1 hora, inmediatamente antes de la perfusión de cidofovir y el segundo litro, si se administra, debe darse durante un período de 1 a 3 horas simultáneamente con la perfusión de cidofovir o comenzando inmediatamente después de ésta.

El tratamiento con cidofovir debe suspenderse y se recomienda hidratación intravenosa si la creatinina sérica aumenta en ≥ 44 micromol/l ($\geq 0,5$ mg/dl) o si aparece una proteinuria persistente $\geq 2+$. En pacientes con $\geq 2+$ de proteinuria, se realizará hidratación intravenosa y el análisis deberá ser repetido.

Si después de la hidratación la proteinuria continúa $\geq 2+$, el tratamiento con cidofovir debe suspenderse.

La administración continua de cidofovir a pacientes con proteinuria persistente de $\geq 2+$ después de la hidratación intravenosa, puede dar lugar a mayor evidencia de lesión tubular proximal, con glucosuria, disminución del fosfato, de ácido úrico y del bicarbonato, así como con aumento de la creatinina sérica.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Puede ser necesaria la interrupción y posiblemente la supresión del tratamiento debido a cambios en la función renal. No se ha evaluado aún el balance beneficio riesgo de la reintroducción de cidofovir en aquellos pacientes que se hayan recuperado de una toxicidad renal asociada a cidofovir.

Monitorización de los pacientes

La proteinuria parece ser un indicador precoz y sensible de la nefrotoxicidad inducida por cidofovir. Se deben determinar los niveles de creatinina sérica y de proteínas en orina en muestras obtenidas en las 24 horas anteriores a la administración de cada dosis de cidofovir.

Antes de administrar cada dosis de cidofovir, se debe determinar la formula leucocitaria.

Alteraciones oculares

Se debe avisar a los pacientes en tratamiento con cidofovir de que deben someterse regularmente a revisiones oftalmológicas de seguimiento por la posible incidencia de uveítis/iritis e hipotonía ocular.

El tratamiento con cidofovir debe interrumpirse en caso de que aparezca uveítis/iritis si no hubiera respuesta al tratamiento con corticosteroides tópicos o si el estado empeorase, o si, después de un tratamiento con éxito, reaparecieran casos de iritis/uveítis.
Reacciones adversas:

La tabla que figura a continuación muestra las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos o durante el período post-comercialización según la clasificación de sistemas de órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq$ de $1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros: ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones notificadas a partir de la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva.

Reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con el uso de cidofovir basadas en los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización

Sistemas de órganos	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Dolor de cabeza
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Iritis, uveítis, hipotonía ocular
Trastornos del oído y del laberinto	
No conocidas:	<i>Audición alterada</i>

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes: Frecuentes: No conocida:	Náusea, vómitos Diarrea Pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia.
Trastornos renales y urinarios	
Muy Frecuentes: Frecuent es No conocida:	Proteinuria, incremento de la creatinina en sangre. Insuficiencia renal Síndrome adquirido de Fanconi

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia renal (además de otros acontecimientos posiblemente causados por la insuficiencia renal, p. ej. creatinina elevada en sangre, proteinuria, glucosuria), algunos de ellos fatales. También se han notificado casos de insuficiencia renal aguda tras la administración de tan sólo una o dos dosis de cidofovir.

El hallazgo de glucosuria, proteinuria/aminoaciduria, hipouricemia, hipofosfatemia, y/o hipocaliemia debe conllevar la consideración del síndrome de Fanconi relacionado con cidofovir.

La siguiente tabla muestra las reacciones adversas posible o probablemente relacionadas con probenecid en los ensayos clínicos:

Sistemas de órganos	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes: Frecuentes:	Fiebre Astenia y escalofríos

Interacciones:

Existe el riesgo de que el tratamiento concomitante de cidofovir con medicamentos que contienen tenofovir disoproxil fumarato pueda dar lugar a una interacción farmacodinámica e incrementar el riesgo de síndrome de Fanconi.



Probenecid incrementa el AUC de zidovudina. Como resultado de la toxicidad hematológica inducida por zidovudina, aquellos pacientes que reciban ambos medicamentos deberán ser estrechamente monitorizados.

En caso de administrarse concomitantemente probenecid con otros medicamentos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), se debe consultar la respectiva información sobre su prescripción para conocer las recomendaciones adecuadas.

Las interacciones de cidofovir/probenecid y los medicamentos antiretrovirales o medicamentos utilizados en infecciones virales crónicas frecuentes en esta población, como hepatitis relacionadas con VHC ó VHB, no han sido investigadas en ensayos clínicos.

Se sabe que probenecid aumenta la exposición a muchas otras sustancias (por ejemplo: paracetamol, aciclovir, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ácido aminosalicílico, barbitúricos, benzodiazepinas, bumetanida, clofibrato, metotrexato, famotidina, furosemida, agentes antiinflamatorios no esteroideos, teofilina y zidovudina). Por lo tanto, cuando se prescriben conjuntamente cidofovir/probenecid con otros agentes, es importante que los prescriptores consulten la ficha técnica de probenecid (o una fuente de referencia sobre medicamentos apropiada) y la correspondiente información de los demás medicamentos administrados conjuntamente con el fin de disponer de la información completa tanto de las interacciones con otros medicamentos como de otras características del producto.

Vía de administración: Perfusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser prescrito por un médico con experiencia en el manejo de las infecciones por VIH. Antes de cada administración de cidofovir, se deben medir los niveles de creatinina en suero y de proteínas en orina. Cidofovir debe administrarse con probenecid por vía oral y solución salina intravenosa tal y como se describe más adelante.

Posología

Adultos:

Tratamiento de inducción. La dosis recomendada de cidofovir es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a velocidad constante durante 1 hora), una vez por semana durante dos semanas consecutivas.

Tratamiento de mantenimiento.

Dos semanas después de completar el tratamiento de inducción, se administrará la dosis de mantenimiento recomendada para cidofovir que es de 5 mg/kg de peso corporal (administrados por perfusión intravenosa a una velocidad constante durante 1 hora), una vez cada dos semanas.

Se deberá considerar la suspensión del tratamiento de mantenimiento con cidofovir de acuerdo con las recomendaciones locales para el manejo de pacientes con infecciones por VIH.

Pacientes de edad avanzada:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir para el tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes mayores de 60 años. Como los individuos de edad

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



avanzada con frecuencia presentan una función glomerular reducida, se prestará atención especial a la función renal antes y durante la administración de cidofovir.

Insuficiencia renal:

La insuficiencia renal [aclaramiento de creatinina ≤ 55 ml/min o proteinuria $\geq 2+$ proteinuria (≥ 100 mg/dl)] es una contraindicación para el uso de cidofovir.

Insuficiencia hepática:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir en pacientes con enfermedad hepática y, por lo tanto, deberá utilizarse con precaución en esta población de pacientes.

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de cidofovir en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles. Cidofovir no está recomendado para uso en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento:

Se recomienda tomar las precauciones adecuadas, incluida la utilización de un equipo de seguridad apropiado, para la preparación, administración y eliminación de cidofovir.

La preparación de la solución reconstituida de cidofovir debe realizarse en una cabina de seguridad biológica de flujo laminar.

El personal dedicado a la preparación de la solución reconstituida debe llevar guantes quirúrgicos, gafas de seguridad, y un traje de tipo quirúrgico cerrado por delante con los puños de punto.

Si cidofovir entra en contacto con la piel, lavarse con abundante agua.

Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión es solamente para perfusión intravenosa.

No se deben exceder las dosis, frecuencia o velocidad de perfusión recomendadas. Cidofovir debe diluirse en 100 mililitros de solución salina 0,9% (normal) antes de la administración.

Debe perfundirse vía intravenosa el volumen completo en el paciente a una velocidad constante durante un periodo de 1 hora utilizando una bomba de perfusión estándar.

Para reducir al mínimo la nefrotoxicidad potencial se debe administrar probenecid oral y prehidratarse con solución salina intravenosa con cada perfusión de Cidofovir 75 mg/ml concentrado para solución para perfusión.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006117 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191187744

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6.

Lo allegado corresponde a resúmenes de tres ensayos clínicos, dos de los cuales ya habían sido presentados, son estudios en los cuales se compara tratamiento inmediato vs tratamiento tardío, 2 de ellos en pacientes sin tratamiento previo y el otro en pacientes que ya habían recibido foscarnet o ganciclovir. Los mencionados resúmenes no permiten una evaluación adecuada de beneficios y riesgos del medicamento en la indicación solicitada. No incluyen información sobre el comparador activo o efecto en variables de relevancia clínica como agudeza visual.

Por lo anterior, con base en la información allegada no es posible despejar las dudas en relación con el balance beneficio-riesgo de cidofovir en el tratamiento de la retinitis por CMV en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sin alteración renal.

3.1.1.4 NERLYNX® 40 mg TABLETAS

Expediente : 20170774
Radicado : 20191196954 / 20201128492
Fecha : 27/07/2020
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 48,31mg Neratinib Maleato equivalente a 40mg de Neratinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Nerlynx está indicado en adultos para el tratamiento adyuvante extendido de cáncer de mama en estadio inicial con receptor hormonal positivo y sobreexpresión/amplificación de HER2, que hayan finalizado el tratamiento adyuvante con trastuzumab hace menos de un año

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Administración conjunta de los siguientes medicamentos que son inductores potentes de la isoforma CYP3A4 del citocromo P450 o de la glucoproteína P (gp-P):

- Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (antiepilépticos).
- Hipérico (*Hypericum perforatum*) (planta medicinal).
- Rifampicina (antimicobacteriano).

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración conjunta de inhibidores moderados de la CYP3A4/gp-P:

- Fluconazol (antifúngico).
- Diltiazem, verapamilo (antagonistas del calcio).
- Eritromicina (antibiótico).

Insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Se ha notificado diarrea durante el tratamiento con Nerlynx. La diarrea puede ser intensa y asociarse a deshidratación.

La diarrea, en general, suele aparecer al principio durante la primera o la segunda semana de tratamiento con Nerlynx, y puede ser recurrente.

Se debe indicar a los pacientes que empiecen un tratamiento profiláctico con un antidiarreico junto con la primera dosis de Nerlynx y que sigan tomando el antidiarreico con regularidad durante los primeros 1-2 meses de tratamiento con Nerlynx, ajustando la dosis hasta lograr 1-2 deposiciones al día.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen un mayor riesgo de insuficiencia renal y deshidratación, que puede ser una complicación de la diarrea, por lo que se deben controlar de forma minuciosa.

Pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes

En el estudio fundamental no se incluyeron pacientes con trastornos gastrointestinales crónicos importantes cuyo síntoma principal fuera la diarrea, por lo que este tipo de pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen un mayor riesgo de complicaciones por deshidratación si presentan diarrea, por lo que deben ser vigilados estrechamente.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la exposición al neratinib aumenta en 2,8 veces.

Se ha notificado hepatotoxicidad en pacientes tratados con Nerlynx. Se deben realizar pruebas de función hepática que incluyan la determinación de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubina total en la semana 1, después mensualmente durante los 3 primeros meses y, a partir de entonces, cada 6 semanas durante el tratamiento o cuando esté clínicamente indicado.

Se evaluará a los pacientes que presenten diarrea de grado ≥ 3 con necesidad de fluidoterapia IV o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como aumento del cansancio, náuseas, vómitos, ictericia, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, fiebre, urticaria o eosinofilia, para detectar posibles cambios en las pruebas de función hepática. Durante la evaluación de la hepatotoxicidad, también se deben determinar la bilirrubina fraccionada y el tiempo de protrombina.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Función ventricular izquierda

La inhibición de HER2 se ha asociado a disfunción del ventrículo izquierdo. Nerlynx no se ha estudiado en pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del límite inferior normal o con antecedentes cardíacos importantes. En los pacientes con factores de riesgo cardíaco conocidos se debe vigilar la función cardíaca, lo que incluirá una evaluación de la FEVI, cuando esté clínicamente indicado.

Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos

No se recomienda la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni de antagonistas de los receptores H2. Si se toma un antiácido, la administración de Nerlynx y la del antiácido se espaciará al menos 3 horas.

Embarazo

El neratinib puede provocar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Nerlynx se ha asociado a trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Los pacientes con trastornos sintomáticos de la piel y del tejido subcutáneo se deben controlar estrechamente.

Tratamiento concomitante con inhibidores de la CYP3A4 y la gp-P

Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 y la gp-P debido al riesgo de que aumente la exposición al neratinib.

Se debe evitar el consumo de jugo de pomelo (toronja) durante el tratamiento con Nerlynx.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres y hombres

A partir de los hallazgos en animales, neratinib puede causar daños fetales si se administra a mujeres embarazadas. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras tomen Nerlynx y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras tomen Nerlynx y durante 1 mes tras suspender el tratamiento.

Actualmente se desconoce si el neratinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos, por lo que las mujeres que utilicen este tipo de anticonceptivos añadirán un método barrera.

Los varones deberán utilizar un método anticonceptivo barrera durante el tratamiento y durante 3 meses tras suspenderlo.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Nerlynx en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado mortalidad embrifetal y anomalías morfológicas fetales.

Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. No debe utilizarse Nerlynx durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con neratinib.

Si se utiliza neratinib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma Nerlynx, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Lactancia

Se desconoce si el neratinib se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo para el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Nerlynx tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en mujeres ni en varones. No se detectaron alteraciones significativas de los parámetros de fertilidad en ratas macho y hembra con dosis de hasta 12mg/kg/día.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Nerlynx sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado cansancio, mareos, deshidratación y síncope como reacciones adversas del neratinib. Se tendrá en cuenta el estado clínico del paciente al evaluar su capacidad para realizar tareas que requieran criterio y destrezas motoras o cognitivas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado fueron diarrea (93,6 %), náuseas (42,5 %), cansancio (27,3 %), vómitos (26,8 %), dolor abdominal (22,7 %), erupción (15,4 %), apetito disminuido (13,7 %), dolor en la zona superior del abdomen (13,2 %), estomatitis (11,2 %) y espasmos musculares (10,0 %).

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes fueron diarrea (grado 3, 36,9 % y grado 4, 0,2 %) y vómitos (grado 3, 3,4 % y grado 4, 0,1 %).

Las reacciones adversas notificadas como graves fueron diarrea (1,9 %), vómitos (1,3 %), deshidratación (1,1 %), náuseas (0,5 %), aumento de la alanina aminotransferasa (0,4 %), aumento de la aspartato aminotransferasa (0,4 %), dolor abdominal (0,3 %), cansancio (0,3 %) y disminución del apetito (0,2 %).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas observadas con neratinib, según la evaluación los datos agrupados de 1.710 pacientes.

Para la clasificación de la frecuencia se han utilizado la convención sobre frecuencia y la base de datos de clasificación de órganos del sistema MedDRA:

Muy frecuentes (≥ 1/10)

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)

Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)

Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000) Muy raras (< 1/10 000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Reacciones adversas de Nerlynx en monoterapia observadas en estudios sobre el cáncer de mama

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Apetito disminuido
	Frecuentes	Deshidratación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, dolor abdominal alto y estomatitis ¹
	Frecuentes	Distensión abdominal, boca seca y dispepsia
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa elevadas
	Poco frecuentes	Bilirrubina en sangre elevada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción ²
	Frecuentes	Trastornos de las uñas ³ , grietas cutáneas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Creatinina en sangre elevada
	Poco frecuentes	Fallo renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Peso disminuido

1 Incluye estomatitis, estomatitis aftosa, úlceras bucales, ampollas en la mucosa oral e inflamación de la mucosa
2 Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción pruriginosa y erupción pustular.
3 Incluye trastornos de las uñas, paroniquia, onicoclasia y cambio del color de las uñas.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Diarrea

De los 1.660 pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia que no recibieron profilaxis con loperamida, el 94,6 % experimentó al menos un episodio de diarrea. Se notificó diarrea de grado 3 en el 37,5 % de los pacientes tratados con Nerlynx. El 0,2 % de los pacientes experimentó diarrea de grado 4. La diarrea fue motivo de hospitalización en el 1,9 % de los pacientes tratados con Nerlynx.

En general, la diarrea apareció en el primer mes, de manera que el 83,6 % de los pacientes notificaron esta toxicidad en la primera semana, el 46,9 % en la segunda semana, el 40,2 % en la tercera semana y el 43,2 % en la cuarta semana (la mediana del tiempo hasta el primer episodio fue de 2 días).



La mediana de duración de un episodio único de diarrea de cualquier grado fue de 2 días. La mediana de la duración acumulada de la diarrea de cualquier grado fue de 59 días y la mediana de la duración acumulada de la diarrea de grado 3 fue de 5 días.

La diarrea también fue la reacción adversa más frecuente que motivó la suspensión del tratamiento; el 14,4 % de los pacientes tratados con Nerlynx sin profilaxis con loperamida suspendieron el tratamiento por diarrea. Se tuvo que reducir la dosis en el 24,7 % de los pacientes tratados con Nerlynx.

Erupción

El 16,7 % de los pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia presentaron erupción. La incidencia de exantema de grado 1 y de grado 2 fue del 13,3 % y del 2,9 %, respectivamente; el 0,4 % de los pacientes tratados con Nerlynx presentaron exantema de grado 3.

Trastornos de las uñas

El 7,8 % de los pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia presentaron trastornos de las uñas. La incidencia de trastornos de grado 1 y de grado 2 fue del 6,2 % y del 1,4 %, respectivamente. El 0,2 % de los pacientes tratados con Nerlynx experimentaron trastornos de las uñas de grado 3.

Tanto la erupción como los trastornos de las uñas motivaron la suspensión del tratamiento en el 0,6 % de los pacientes tratados con Nerlynx.

Toxicidad hepática

En el estudio fundamental de fase III ExteNET (3004), se notificaron reacciones adversas hepáticas con mayor frecuencia en el grupo de Nerlynx comparado con el grupo del placebo (12,4 % frente al 6,6 %), y consistieron, principalmente, en elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) (8,5 % frente al 3,2 %), elevaciones de la aspartato aminotransferasa (AST) (7,4 % frente al 3,3 %) y elevaciones de la fosfatasa alcalina en sangre (2,1 % frente al 1,1 %). Se notificaron reacciones adversas de grado 3 en el 1,6 % de los pacientes tratados con Nerlynx y en el 0,5 % de los tratados con placebo, y reacciones adversas de grado 4 en el 0,2 % y el 0,1 %, respectivamente. Se notificaron elevaciones de la ALT de grado 3 en el 1,1 % de los pacientes tratados con Nerlynx y en el 0,2 % de los tratados con placebo, y ALT elevada de grado 4 en el 0,2 % y el 0,0 %, respectivamente. Se notificaron AST elevada de grado 3 en el 0,5 % de los pacientes tratados con Nerlynx y en el 0,3 % de los tratados con placebo, y elevaciones de la AST de grado 4 en el 0,2 % y el 0,0 %, respectivamente.

No se produjeron elevaciones de la bilirrubina en sangre que constituyesen reacciones adversas de grado 3 o 4.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En el estudio fundamental de fase III ExteNET (3004), la media de edad era de 52 años en el grupo de Nerlynx, 1.236 pacientes tenían menos de 65 años, 172 tenían 65 años o más y 25 tenían más de 75 años.

Se observó una mayor frecuencia de suspensiones del tratamiento por reacciones adversas en el grupo de edad de 65 años o más que en el de menos de 65 años; en el grupo de Nerlynx, los porcentajes respectivos fueron del 44,8 % y del 25,2 %.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de reacciones adversas graves en el grupo de Nerlynx frente al grupo del placebo fue del 7,0 % frente al 5,7 % (< 65 años) y del 9,9 % frente al 8,1 % ($\geq$ 65 años). Las reacciones adversas graves notificadas con mayor frecuencia en el grupo de edad de 65 años o más fueron vómitos (2,3 %), diarrea (1,7 %), deshidratación (1,2 %) y fallo renal (1,2 %).

Las reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento y que motivaron la hospitalización en el grupo de Nerlynx frente al grupo del placebo fueron del 6,3 % frente al 4,9 % en el grupo de menos de 65 años y del 8,7 % frente al 8,1 % en el grupo de 65 años o más.

Efecto de la raza

En el estudio fundamental de fase III ExteNET (3004), la frecuencia de acontecimientos adversos aparecidos con el tratamiento (AAAT) en la clasificación de órganos del sistema (SOC, por sus siglas inglés) de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fue mayor en los pacientes tratados con Nerlynx de origen asiático que en los de raza blanca (56,4 % frente al 34,5 %), pero equiparable en los tratados con placebo (24,9 % frente al 22,8 %). Los datos de seguridad agrupados de 1.710 pacientes tratados con Nerlynx en monoterapia revelaron una mayor incidencia de toxicidad dermatológica en los pacientes asiáticos (57,1 %) que en los de raza blanca (34,6 %).

En el análisis de los datos de seguridad agrupados, la mayoría de los AAAT de la SOC de trastornos de la piel y del tejido subcutáneo fueron de grado 1 (43,3 %) y 2 (12,3 %) en los pacientes asiáticos; en los pacientes de raza blanca, la incidencia de acontecimientos de grado 1 y 2 fue del 25,6 % y del 7,8 %, respectivamente. La frecuencia de acontecimientos de grado 3 fue similar entre los pacientes asiáticos y los de raza blanca (1,6 % frente al 1,0 %). No hubo diferencias en la frecuencia de AAG en la SOC de trastornos de la piel entre los subgrupos de raza asiática y blanca. Los AAAT más frecuentes en la SOC de trastornos de la piel que se produjeron con mayor frecuencia en los pacientes asiáticos que en los de raza blanca fueron erupción (29,4 % frente al 13,5 %), síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (9,9 % frente al 1,0 %) y dermatitis acneiforme (6,0 % frente al 1,0 %).

Interacciones:

Efectos de otras sustancias sobre neratinib

Inhibidores de la CYP3A4/gp-P

La administración conjunta de una dosis oral única de 240 mg de neratinib en presencia de ketoconazol (400 mg una vez al día durante 5 días), un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P, aumentó la exposición sistémica al neratinib. La $C_{m\acute{a}x}$ de neratinib aumentó en 3,2 veces y el AUC aumentó en 4,8 veces cuando se administró junto con ketoconazol, comparado con la administración de neratinib solo.

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4/gp-P (p. ej., atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina y voriconazol). El pomelo o el jugo de pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de neratinib, por lo que debe evitarse su consumo.

Inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2 y antiácidos

La solubilidad del neratinib es dependiente de pH. Se debe evitar el tratamiento concomitante con sustancias que aumenten el pH gástrico, ya que podrían reducir la solubilidad y la absorción del neratinib. La administración de una dosis única de 240 mg de neratinib combinada con lansoprazol redujo el AUC hasta en un 70 %. No se recomienda

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones (IBP) ni de antagonistas de los receptores H2. La administración de Nerlynx y la de los antiácidos se deben espaciar al menos 3 horas.

Inductores de la CYP3A4/gp-P

Tras la administración concomitante con dosis repetidas de 600 mg de rifampicina, un potente inductor de la CYP3A4/gp-P, la exposición al neratinib disminuyó significativamente, alcanzando valores medios de $C_{\text{máx}}$ y AUC correspondientes al 24 % y 13 %, respectivamente, de los valores de referencia (neratinib administrado solo).

Se debe evitar el uso concomitante de neratinib con inductores potentes de la CYP3A4/gp-P (p. ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o preparados de herbolario que contengan hipérico/*Hypericum perforatum*).

Efectos del neratinib sobre otras sustancias

Anticonceptivos hormonales

Actualmente se desconoce si Nerlynx disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales sistémicos. Por consiguiente, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales sistémicos deberán añadir un método de barrera.

Inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama

Neratinib puede inhibir de forma moderada la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés), como parecen indicar los estudios in vitro. No se han realizado estudios clínicos con sustratos de la BCRP. Los pacientes tratados con inhibidores de la BCRP (p. ej., rosuvastatina y sulfasalazina) se deben controlar de forma cuidadosa.

Transportadores de la glucoproteína P

Se ha observado en estudios in vitro que el neratinib es un inhibidor de los sustratos de la glucoproteína P (gp-P). En sujetos sanos, la $C_{\text{máx}}$ de la digoxina se incrementó en un 54 % y el AUC en un 32 % cuando se administró conjuntamente con dosis orales múltiples de 240 mg de neratinib comparado con la exposición a la digoxina sola. Los valores de aclaramiento de digoxina fueron equivalentes tras la administración de digoxina sola y de digoxina más neratinib. Al parecer, el neratinib ejerció su efecto inhibidor principalmente en la actividad de la gp-P en el tubo digestivo como consecuencia de la inhibición presistémica. Esta interacción presistémica entre el neratinib y la digoxina podría ser clínicamente relevante para los sustratos de la gp-P con un margen terapéutico estrecho (p. ej., dabigatrán, digoxina y fexofenadina). Los pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos en cuyo metabolismo intervengan sustratos de la gp-P en el tubo digestivo se deben controlar de forma cuidadosa.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Profilaxis antidiarreica

Se recomienda la profilaxis antidiarreica durante los 2 primeros ciclos (56 días) de tratamiento y debe iniciarse con la primera dosis de NERLYNX. Indique a los pacientes que tomen Loperamida como se indica en la Tabla, titulando a 1-2 deposiciones por día.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tiempo con NERLYNX	Dosis	Frecuencia
Semanas 1-2 (días 1 - 14)	4 mg	Tres veces al día
Semanas 3-8 (días 15 - 56)	4 mg	Dos veces al día
Semanas 9-52 (días 57 – 365)	4 mg	Según se necesite (sin exceder 16 mg por día)

Se pueden requerir agentes antidiarréicos adicionales para controlar la diarrea en pacientes con diarrea refractaria a la loperamida. También se pueden requerir interrupciones de dosis y reducciones de dosis de NERLYNX para controlar la diarrea.

Dosis y esquemas recomendados

El tratamiento con Nerlynx se debe iniciar y supervisar por un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos.

La dosis recomendada de Nerlynx es de 240 mg (seis comprimidos de 40 mg) por vía oral una vez al día, de forma ininterrumpida durante un año. Nerlynx se debe tomar con alimentos, preferiblemente por la mañana. Los pacientes deben iniciar el tratamiento en el año siguiente a la finalización del tratamiento con trastuzumab.

Modificación de la dosis por reacciones adversas

Se recomienda modificar la dosis de Nerlynx en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede precisar la interrupción o la reducción de la dosis, según se indica en las tablas 2, 3, 4 y 5.

Suspender la administración de Nerlynx para pacientes que:

- No recuperan el grado 0 o 1 de la toxicidad relacionada con el tratamiento.
- Experimenten una toxicidad que den lugar a un retraso del tratamiento superior a 3 semanas.
- No toleren dosis de 120 mg al día.

Se pueden dar otras situaciones clínicas en las que se deba ajustar la dosis por indicación clínica (p. ej., toxicidad intolerable, reacciones adversas de grado 2 persistentes, etc.).

Modificación de la dosis de Nerlynx por reacciones adversas

Nivel de la dosis	Dosis de NERLYNX
Dosis inicial recomendada	240 mg al día
Primera reducción de la dosis	200 mg al día
Segunda reducción de la dosis	160 mg al día
Tercera reducción de la dosis	120 mg al día

Modificaciones de dosis de NERLYNX y su manejo – Toxicidades generales¹

Gravedad de la toxicidad ²	Acción
Grado 3	Mantenga NERLYNX hasta que recupere el grado ≤ 1 o la línea base dentro de 3 semanas de parar el tratamiento. Luego, reinicie NERLYNX en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Grado 4	Discontinúe NERLYNX de manera permanente.

1. Refiérase a las Tablas más abajo para el manejo de la diarrea y de la hepatotoxicidad.
2. Según CTCAE v4.0

Modificación de dosis en caso de diarrea

El tratamiento de la diarrea requiere el uso correcto de un medicamento antidiarreico, cambios en la alimentación y la modificación adecuada de la dosis de Nerlynx. En la tabla se presentan las directrices para ajustar la dosis de Nerlynx en caso de diarrea.

Modificaciones de la dosis para diarrea

Gravedad de la Diarrea ¹	Acción
- Diarrea de grado 1 [aumento de < 4 deposiciones al día con respecto a la situación basal] - Diarrea de grado 2 [aumento de 4-6 deposiciones al día con respecto a la situación basal] durante < 5 días - Diarrea de grado 3 [aumento de ≥ 7 deposiciones al día con respecto a la situación basal; incontinencia; hospitalización indicada; limitación de las actividades cotidianas de cuidados personales] durante ≤ 2 días.	- Ajuste del tratamiento antidiarreico - Cambios en la dieta - Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~ 2 l para evitar la deshidratación - Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nerlynx.

• Cualquier grado con signos de complicación† •Diarrea de grado 2 de 5 días o más de duración‡ •Diarrea de grado 3 de 2 días a 3 semanas de duración‡	• Interrupción del tratamiento con Nerlynx • Cambios en dieta • Se debe mantener una ingesta de líquidos de ~2 L para evitar la deshidratación • Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en una semana o menos, se reanudará el tratamiento con Nerlynx en la misma dosis. • Si la diarrea mejora a un grado 0-1 en más de una semana, se reanudará el tratamiento con Nerlynx en una dosis reducida (ver tabla 1). • Una vez que el acontecimiento mejore hasta un grado ≤ 1 o hasta la situación basal, se considerará la reanudación de la profilaxis antidiarreica, si procede, con cada administración posterior de Nerlynx. • Si la diarrea de grado 3 persiste más de 3 semanas, se suspenderá el tratamiento con Nerlynx de manera permanente.
• Diarrea de grado 4 [consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada]	• Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx
• Reaparición de diarrea de grado 2 o superior con 120 mg al día	• Suspensión de manera permanente del tratamiento con Nerlynx

1. Según CTCAE v4.0
2. Los signos de complicación son deshidratación, fiebre, hipotensión, fallo renal o neutropenia de grado 3 o 4
3. A pesar de recibir un tratamiento médico óptimo

Dosis olvidadas

No se deben recuperar las dosis olvidadas y el tratamiento se debe reanudar con la siguiente dosis diaria programada.

Uso de inhibidores de la CYP3A4/gp-P

Si no se puede evitar el uso del inhibidor, se reducirá la dosis de Nerlynx a 40 mg (un comprimido de 40 mg) una vez al día si se trata de un inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P. Después de suspender la administración del inhibidor potente de la CYP3A4/gp-P, se reanudará la dosis previa de Nerlynx 240 mg.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. Nerlynx no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que reciben diálisis. No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de clase A o B de Child-Pugh (de leve a moderada). No se recomienda el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática de clase C de Child-Pugh.

Modificación de la dosis en caso de hepatotoxicidad

En la tabla se muestran las directrices para el ajuste de la dosis de Nerlynx en caso de toxicidad hepática.

Gravedad de la hepatotoxicidad ¹	Acción
- ALT de Grado 3 (>5-20x LSN) - O - Bilirrubina de Grado 3 (>3-10x LSN)	- Interrumpir Nerlynx hasta recuperar grado ≤ 1 - Evaluar causas alternativas - Reanudar Nerlynx con el nivel de dosis inmediatamente inferior si se logra la mejoría a un grado ≤ 1 en menos de 3 semanas. Si se repite la elevación de la ALT o la bilirrubina de grado 3 a pesar de haber reducido la dosis, suspender de manera permanente la administración de Nerlynx.
- ALT de grado 4 >20x LSN) - O - Bilirrubina de Grado 4 (>10x LSN)	- Suspender de manera permanente la administración de Nerlynx - Evaluar causas alternativas

LSN = límite superior normal; ALT = alanina aminotransferasa

1 Según CTCAE v4.0

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis. No se dispone de datos en pacientes mayores de 85 años.

Población pediátrica

El uso de Nerlynx en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama no es relevante.

Forma de administración

Nerlynx es para uso por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros, preferiblemente con agua, sin triturarlos ni disolverlos, y se tomarán con alimentos, por la mañana.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006284 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.1.1.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191196954
- Información para prescribir versión agosto de 2019 allegado mediante radicado No. 20191196954

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, dado que, tras 5 años de seguimiento, examinando un desenlace que

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



es de carácter subrogado (supervivencia libre de enfermedad invasiva), la diferencia con el grupo placebo es de apenas 2.5%, pequeña como para considerar un balance beneficio-riesgo favorable.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 POLIVY®

Expediente : 20167788
Radicado : 20191153261 / 20201125827
Fecha : 23/07/2020
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada mL contiene 20mg de Polatuzumab vedotina

Forma farmacéutica:

Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

Polivy en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes que hayan recibido al menos un tratamiento anterior.

Contraindicaciones:

Polivy está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al polatuzumab vedotina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Mielodepresión

Se han notificado eventos graves e intensos de neutropenia y neutropenia febril en pacientes tratados con Polivy ya desde el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la pertinencia de administrar profilaxis con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). También puede aparecer trombocitopenia o anemia de grado 3 o 4 con el tratamiento con Polivy. Antes de administrar cada dosis de Polivy debe comprobarse el hemograma completo. En los pacientes con neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4 se debe considerar la pertinencia de hacer controles analíticos más frecuentes y/o de retrasar o suspender definitivamente el tratamiento con Polivy.

Neuropatía periférica

Se ha notificado la aparición de neuropatía periférica en pacientes tratados con Polivy ya desde el primer ciclo de tratamiento, y el riesgo aumenta con las dosis sucesivas. En los pacientes que ya padecían anteriormente una neuropatía periférica, esta puede empeorar. La neuropatía periférica notificada en los pacientes tratados con Polivy es predominantemente sensitiva; sin embargo, también se han notificado casos de neuropatía periférica motora y sensitivomotora. Se debe vigilar la aparición de síntomas de neuropatía

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periférica, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disestesia, dolor neuropático sensación de ardor, debilidad o alteración de la marcha. En los pacientes en los que aparezca una neuropatía periférica o que presenten un empeoramiento de la que ya padecían puede ser necesario retrasar el tratamiento con Polivy, reducir la dosis o suspenderlo definitivamente.

Infecciones

Se ha notificado en pacientes tratados con Polivy la aparición de infecciones graves, potencialmente mortales o mortales, incluidas infecciones oportunistas, como neumonía (incluidas la debida a *Pneumocystis jirovecii* y otras neumonías micóticas), bacteriemia, sepsis, infección herpética e infección por citomegalovirus. Durante el tratamiento se debe vigilar estrechamente la aparición de signos de infección bacteriana, micótica o vírica. Debe considerarse la pertinencia de administrar una profilaxis antiinfecciosa. En los pacientes que presenten una infección grave se suspenderá definitivamente la administración de Polivy y de toda quimioterapia concurrente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos de LMP con el tratamiento con Polivy. Se debe vigilar estrechamente la aparición o el empeoramiento de alteraciones neurológicas, cognitivas o conductuales que sean indicativas de LMP. Si se sospecha una LMP, se debe interrumpir la administración de Polivy y de toda quimioterapia concurrente, y en caso de confirmarse el diagnóstico, se suspenderá el tratamiento definitivamente.

Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con gran masa tumoral y un tumor de proliferación rápida pueden tener más riesgo de presentar un síndrome de lisis tumoral. Antes de iniciar el tratamiento con Polivy deben tomarse las medidas adecuadas, de conformidad con las directrices locales. Se debe vigilar estrechamente la aparición de un síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con Polivy.

Toxicidad embriofetal

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de los estudios preclínicos, Polivy puede perjudicar al feto si se administra a la embarazada. Se debe informar a las embarazadas del riesgo para el feto.

Se indicará a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Polivy y hasta que hayan pasado al menos 9 meses desde la última dosis. Se indicará a los pacientes varones con parejas femeninas que pudieran quedarse embarazadas que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Polivy y hasta que hayan pasado al menos 6 meses desde la última dosis.

Hepatotoxicidad

Se han observado casos graves de hepatotoxicidad compatibles con una lesión hepatocelular, como elevaciones de la concentración de transaminasas o de bilirrubina, en pacientes tratados con Polivy. El riesgo puede ser mayor en los pacientes con una hepatopatía previa o altas concentraciones iniciales de enzimas hepáticas, o que estén recibiendo también otros medicamentos. Se deben vigilar las concentraciones de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se calcula que 588 pacientes han recibido Polivy durante el programa de desarrollo clínico de este medicamento, considerado en su conjunto. Las reacciones adversas (RA) descritas en este apartado se identificaron durante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) que habían sido tratados anteriormente y que participaron en el ensayo clínico fundamental GO29365. Están incluidos los pacientes de la fase de preinclusión para el estudio de la seguridad (n=6) y los pacientes aleatorizados (n=39) que recibieron Polivy en combinación con bendamustina y rituximab (BR), en comparación con los pacientes aleatorizados (n=39) que recibieron solo BR [28]. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento con Polivy recibieron una cifra mediana de 5 ciclos de tratamiento, mientras que los asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento comparativo recibieron una cifra mediana de 3 ciclos de tratamiento.

Resumen tabular de las RA registradas en los ensayos clínicos

En la tabla 3 se enumeran las RA según las categorías del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class, SOC).

Las RA notificadas con mayor frecuencia (≥30%) en los pacientes tratados con Polivy en combinación con BR eran anemia, trombocitopenia, neutropenia, fatiga, diarrea, náuseas y pirexia (fiebre) [28]. Se notificaron eventos adversos graves en el 64,4% de los pacientes tratados con Polivy más BR, que consistieron en neutropenia febril (11,1%), pirexia (8,9%), neumonía (8,9%), anemia (4,4%), hemorragia de úlcera de duodeno (4,4%), sepsis (4,4%) y trombocitopenia (4,4%).

Las RA que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en >5% de los pacientes fueron la trombocitopenia (8,9%) y la neutropenia (6,7%).

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas aparecidas en pacientes con LDLBG que habían sido tratados anteriormente y estaban recibiendo Polivy en combinación con BR

Reacciones adversas	Polivy + bendamustina + rituximab		Bendamustina + rituximab	
	N=45		N=39	
SOC	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^a	15,6	6,7	10,3	0

Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Anemia	46,7	24,4	25,6	17,9
Neutropenia	46,7	40,0	38,5	33,3
Trombocitopenia	46,7	37,8	28,2	23,1
Neutropenia febril	11,1	11,1	12,8	12,8
Leucopenia	11,1	6,7	12,8	7,7
Linfopenia	11,1	11,1	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Apetito disminuido	26,7	2,2	20,5	0
Hipopotasemia	15,6	6,7	7,7	2,6
Hipoalbuminemia	13,3	2,2	5,1	0
Hipocalcemia	11,1	2,2	2,6	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	20,0	0	2,6	0
Mareo	13,3	0	7,7	0
Neuropatía periférica sensitiva	13,3	0	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	15,6	0	20,5	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	37,8	4,4	28,2	5,1
Náuseas	33,3	0	41,0	0
Estreñimiento	17,8	0	20,5	2,6
Vómitos	17,8	2,2	12,8	0

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dolor abdominal	11,1	4,4	10,3	2,6
Dolor en la zona superior del abdomen	11,1	2,2	5,1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	13,3	0	10,3	2,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	40,0	4,4	35,9	2,6
Pirexia	33,3	2,2	23,1	0
Astenia	11,1	0	15,4	0
Escalofríos	11,1	0	7,7	0
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	15,6	2,2	7,7	2,6
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión ^b	33,3	6,7	23,1	10,3

^a RA asociada a desenlace mortal.

^b Definida como todos los eventos adversos notificados como relacionados con el tratamiento del estudio en las 24 horas posteriores a la infusión de este.

Descripción de algunas reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Mielodepresión

La neutropenia obligó a suspender definitivamente la administración de Polivy en el 8,9% de los pacientes del grupo de Polivy más BR, frente al 2,6% de los pacientes del grupo de BR que tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento. Los eventos de trombocitopenia obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en el 11,1% de los pacientes del grupo de Polivy más BR y el 5,1% de los pacientes del grupo de BR. La anemia no obligó a suspender definitivamente el tratamiento en ningún paciente, ni del grupo de Polivy más BR ni del grupo de BR.



Neuropatía periférica (NP)

En el grupo de Polivy más BR, se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 26,7% de los pacientes y de grado 2 en el 13,3%. En el grupo de BR se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 2,6% de los pacientes y de grado 2 en el 5,1%. Ni en el grupo de Polivy más BR ni en el de BR se notificaron eventos de NP de grado 3-5. La NP obligó a suspender definitivamente el tratamiento con Polivy en el 2,2% de los pacientes y a reducir la dosis en el 4,4%. En ningún paciente del grupo de BR se suspendió definitivamente el tratamiento o se redujo la dosis debido a NP. En el grupo de Polivy más BR, la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio y el primer evento de NP fue de 1,8 meses, y en el 61,1% de los pacientes con eventos de NP se notificó la resolución del evento.

Infecciones

Se notificaron infecciones, que incluyen la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 53,3% de los pacientes del grupo de Polivy más BR y el 51,3% de los pacientes del grupo de BR. En el grupo de Polivy más BR, se notificaron infecciones graves en el 28,9% de los pacientes e infecciones mortales en el 8,9%. En el grupo de BR, se notificaron infecciones graves en el 30,8% de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3%. La infección obligó a suspender definitivamente el tratamiento en un paciente (2,2%) del grupo de Polivy más BR, frente al 5,1% de los pacientes en el grupo de BR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se produjo un caso de LMP, que resultó mortal, en un paciente tratado con Polivy más bendamustina y obinutuzumab. Este paciente había recibido anteriormente tres líneas de tratamiento que incluyeron anticuerpos anti-CD20.

Hepatotoxicidad

En otro estudio se notificaron dos casos de hepatotoxicidad grave (lesión hepatocelular y esteatosis hepática), ambos reversibles.

Toxicidad gastrointestinal

Se notificaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 80,0% de los pacientes del grupo de Polivy más BR, frente al 64,1% de los pacientes del grupo de BR. La mayor parte fueron de grado 1-2, y se notificaron eventos de grado 3-4 en el 22,2% de los pacientes del grupo de Polivy más BR, frente al 12,8% de los pacientes del grupo de BR. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos de las interacciones farmacológicas con la administración de Polivy a seres humanos.

Interacciones farmacológicas con fármacos coadministrados que son inhibidores, inductores o sustratos de las CYP3A

Según las simulaciones del modelo farmacocinético fisiológico de la MMAE liberada a partir del polatuzumab vedotina, los inhibidores potentes de las CYP3A (como el ketoconazol) pueden aumentar en un 48% el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo (ABC) de la MMAE no conjugada. Se debe vigilar más estrechamente a los pacientes que estén recibiendo también un inhibidor potente de las CYP3A por si aparecieran señales de

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



toxicidad. Los inductores potentes de las CYP3A (como la rifampicina) pueden disminuir en un 49% el ABC de la MMAE no conjugada.

El modelo no predice que la MMAE no conjugada modifique el ABC de los fármacos coadministrados que sean sustratos de las CYP3A (como el midazolam).

Interacciones farmacológicas del rituximab y la bendamustina en combinación con el polatuzumab vedotina

La coadministración de Polivy no afecta a la farmacocinética del rituximab ni a la de la bendamustina. Según el análisis farmacocinético poblacional, la coadministración de rituximab se asocia a un aumento del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE conjugada con el anticuerpo (MMAEac) del 24% y a una disminución del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE no conjugada del 37%. No es preciso ajustar la dosis.

La bendamustina no afecta al área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAEac ni de la MMAE no conjugada.

Vía de administración: Infusión intravenosa (I.V.)

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico deberá ser autorizada por el médico prescriptor.

Para evitar los errores de medicación es importante examinar las etiquetas del vial y comprobar que el medicamento que se va a preparar y administrar es Polivy.

El tratamiento con Polivy debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Polivy debe reconstituirse y diluirse siguiendo una técnica aséptica y bajo la supervisión de un profesional sanitario. Polivy debe administrarse en infusión intravenosa a través de una vía de infusión reservada al mismo y equipada con un filtro en línea o adicional estéril, apirógeno y con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro: 0,2 o 0,22 μm) y un catéter. No debe administrarse en inyección i.v. lenta ni rápida (en embolada).

La información sobre el rituximab y la bendamustina debe consultarse en las respectivas fichas técnicas. En la tabla 2 se especifican las modificaciones de la dosis recomendadas en los pacientes que presenten neutropenia o trombocitopenia.

Dosis recomendada

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg administrados en infusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab, durante 6 ciclos. El Polivy, la bendamustina y el rituximab se pueden administrar en el orden que se desee el día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina es de 90 mg/m²/día el día 1 y el 2 cuando se administra con Polivy y rituximab.

Si el paciente no ha recibido premedicación, antes de comenzar la infusión de Polivy administre un antihistamínico y un antipirético. La dosis inicial de Polivy debe administrarse

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

en forma de infusión intravenosa de 90 minutos de duración. Se debe vigilar la aparición de reacciones relacionadas con la infusión durante esta y hasta al menos 90 minutos después de haber terminado de administrar la dosis inicial. Si el paciente tolera bien la primera infusión, la siguiente dosis de Polivy se puede administrar en infusión de 30 minutos de duración; se deberá vigilar al paciente durante la misma y hasta al menos 30 minutos después de haber terminado su administración.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis programada de Polivy, deberá administrarse lo antes posible, y se reajustará el esquema de administración para mantener el intervalo de 21 días entre dosis.

Modificaciones de la dosis

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión, se debe ralentizar o interrumpir la infusión de Polivy. Si la reacción es potencialmente mortal, se debe suspender la administración de Polivy de manera inmediata y permanente.

En la tabla 1 se resumen las modificaciones de la dosis en los pacientes que presenten una neuropatía periférica (NP).

Tabla 1 Modificaciones de la dosis de Polivy en los pacientes con neuropatía periférica

Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
Grado 2-3	Interrumpa la administración de Polivy hasta que la NP mejore a grado ≤ 1. Si la NP mejora a grado ≤ 1 el día 14 o antes, reanude la administración de Polivy reduciendo permanentemente la dosis a 1,4 mg/kg. Si ya se había reducido anteriormente la dosis a 1,4 mg/kg, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. Si la NP no mejora a grado ≤ 1 el día 14 o antes, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.
Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.

En la tabla 2 se resumen las modificaciones de la dosis en los pacientes que presenten mielodepresión.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis de Polivy, bendamustina y rituximab en los pacientes con mielodepresión

Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis ^a
Neutropenia de grado 3-4	Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) aumente a >1000 µl. Si la CAN aumenta a >1000 µl el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis. Si la CAN aumenta a >1000 µl después del día 7: • reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; • si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el tratamiento.
Trombocitopenia de grado 3-4	Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a >75 000 µl. Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000 µl el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis. Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000 µl después del día 7: • reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; • si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el tratamiento.

^a Si la causa primaria es el linfoma, puede que no haya que reducir la dosis de bendamustina.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad y la eficacia de Polivy en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Uso en geriatría

No es preciso ajustar la dosis de Polivy en los pacientes de 65 años en adelante.
Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis de Polivy en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina (ClCr) ≥30 ml/min. No se ha determinado una dosis recomendada en los pacientes con ClCr <30 ml/min

Disfunción hepática

No es preciso ajustar la dosis de Polivy en los pacientes con concentraciones de aspartato-transaminasa (AST) o alanina-transaminasa (ALT) de hasta 2,5 veces el límite superior de



la normalidad (LSN) o concentraciones de bilirrubina total de hasta 1,5 veces el LSN. No se ha determinado una dosis recomendada en los pacientes con concentraciones de AST $>2,5 \times \text{LSN}$ o ALT $>2,5 \times \text{LSN}$, o de bilirrubina total $>1,5 \times \text{LSN}$, o en los pacientes receptores de un trasplante hepático.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006316 emitido mediante Acta No. 15 de 2019 numeral 3.1.2.2, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CDS 1.0 Diciembre 2018 allegado mediante radicado No. 20191153261
- Información para prescribir versión CDS 1.0 Diciembre 2018 allegado mediante radicado No. 20191153261

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.2, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 140 mg de polatuzumab vedotina.

Una vez reconstituido, el concentrado contiene 20 mg/mL de polatuzumab vedotina.

Forma farmacéutica:

Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

Polatuzumab vedotina en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario que hayan recibido al menos dos tratamientos previos y que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Contraindicaciones:

Polivy está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida al polatuzumab vedotina o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Mielodepresión:

Se han notificado eventos graves e intensos de neutropenia y neutropenia febril en pacientes tratados con Polivy ya desde el primer ciclo de tratamiento. Se debe

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerar la pertinencia de administrar profilaxis con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF). También puede aparecer trombocitopenia o anemia de grado 3 o 4 con el tratamiento con Polivy. Antes de administrar cada dosis de Polivy debe comprobarse el hemograma completo. En los pacientes con neutropenia y trombocitopenia de grado 3 o 4 se debe considerar la pertinencia de hacer controles analíticos más frecuentes y/o de retrasar o suspender definitivamente el tratamiento con Polivy.

Neuropatía periférica:

Se ha notificado la aparición de neuropatía periférica en pacientes tratados con Polivy ya desde el primer ciclo de tratamiento, y el riesgo aumenta con las dosis sucesivas. En los pacientes que ya padecían anteriormente una neuropatía periférica, esta puede empeorar. La neuropatía periférica notificada en los pacientes tratados con Polivy es predominantemente sensitiva; sin embargo, también se han notificado casos de neuropatía periférica motora y sensitivomotora. Se debe vigilar la aparición de síntomas de neuropatía periférica, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disestesia, dolor neuropático sensación de ardor, debilidad o alteración de la marcha. En los pacientes en los que aparezca una neuropatía periférica o que presenten un empeoramiento de la que ya padecían puede ser necesario retrasar el tratamiento con Polivy, reducir la dosis o suspenderlo definitivamente.

Infecciones:

Se ha notificado en pacientes tratados con Polivy la aparición de infecciones graves, potencialmente mortales o mortales, incluidas infecciones oportunistas, como neumonía (incluidas la debida a *Pneumocystis jirovecii* y otras neumonías micóticas), bacteriemia, sepsis, infección herpética e infección por citomegalovirus. Durante el tratamiento se debe vigilar estrechamente la aparición de signos de infección bacteriana, micótica o vírica. Debe considerarse la pertinencia de administrar una profilaxis antiinfecciosa. En los pacientes que presenten una infección grave se suspenderá definitivamente la administración de Polivy y de toda quimioterapia concurrente.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se han notificado casos de LMP con el tratamiento con Polivy. Se debe vigilar estrechamente la aparición o el empeoramiento de alteraciones neurológicas, cognitivas o conductuales que sean indicativas de LMP. Si se sospecha una LMP, se debe interrumpir la administración de Polivy y de toda quimioterapia concurrente, y en caso de confirmarse el diagnóstico, se suspenderá el tratamiento definitivamente.

Síndrome de lisis tumoral:

Los pacientes con gran masa tumoral y un tumor de proliferación rápida pueden tener más riesgo de presentar un síndrome de lisis tumoral. Antes de iniciar el tratamiento con Polivy deben tomarse las medidas adecuadas, de conformidad con las directrices locales. Se debe vigilar estrechamente la aparición de un síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con Polivy.

Toxicidad embriofetal:

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de los estudios preclínicos, Polivy puede perjudicar al feto si se administra a la embarazada. Se debe informar a las embarazadas del riesgo para el feto.

Acta No. 20 de 2020 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se indicará a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Polivy y hasta que hayan pasado al menos 9 meses desde la última dosis. Se indicará a los pacientes varones con parejas femeninas que pudieran quedarse embarazadas que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Polivy y hasta que hayan pasado al menos 6 meses desde la última dosis

Hepatotoxicidad:

Se han observado casos graves de hepatotoxicidad compatibles con una lesión hepatocelular, como elevaciones de la concentración de transaminasas o de bilirrubina, en pacientes tratados con Polivy. El riesgo puede ser mayor en los pacientes con una hepatopatía previa o altas concentraciones iniciales de enzimas hepáticas, o que estén recibiendo también otros medicamentos. Se deben vigilar las concentraciones de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad:

Se calcula que 588 pacientes han recibido Polivy durante el programa de desarrollo clínico de este medicamento, considerado en su conjunto. Las reacciones adversas (RA) descritas en este apartado se identificaron durante el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) que habían sido tratados anteriormente y que participaron en el ensayo clínico fundamental GO29365. Están incluidos los pacientes de la fase de preinclusión para el estudio de la seguridad (n=6) y los pacientes aleatorizados (n=39) que recibieron Polivy en combinación con bendamustina y rituximab (BR), en comparación con los pacientes aleatorizados (n=39) que recibieron solo BR [28]. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento con Polivy recibieron una cifra mediana de 5 ciclos de tratamiento, mientras que los asignados aleatoriamente al grupo del tratamiento comparativo recibieron una cifra mediana de 3 ciclos de tratamiento.

Resumen tabular de las RA registradas en los ensayos clínicos

En la tabla 3 se enumeran las RA según las categorías del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class, SOC).

Las RA notificadas con mayor frecuencia (≥30%) en los pacientes tratados con Polivy en combinación con BR eran anemia, trombocitopenia, neutropenia, fatiga, diarrea, náuseas y pirexia (fiebre) [28]. Se notificaron eventos adversos graves en el 64,4% de los pacientes tratados con Polivy más BR, que consistieron en neutropenia febril (11,1%), pirexia (8,9%), neumonía (8,9%), anemia (4,4%), hemorragia de úlcera de duodeno (4,4%), sepsis (4,4%) y trombocitopenia (4,4%).

Las RA que obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en >5% de los pacientes fueron la trombocitopenia (8,9%) y la neutropenia (6,7%).

Tabla 3 Resumen de las reacciones adversas aparecidas en pacientes con LDLBG que habían sido tratados anteriormente y estaban recibiendo Polivy en combinación con BR

Reacciones adversas	Polivy + bendamustina + rituximab N=45		Bendamustina + rituximab N=39	
SOC	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones				
Neumonía ^a	15,6	6,7	10,3	0
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Anemia	46,7	24,4	25,6	17,9
Neutropenia	46,7	40,0	38,5	33,3
Trombocitopenia	46,7	37,8	28,2	23,1
Neutropenia febril	11,1	11,1	12,8	12,8
Leucopenia	11,1	6,7	12,8	7,7
Linfopenia	11,1	11,1	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Apetito disminuido	26,7	2,2	20,5	0
Hipopotasemia	15,6	6,7	7,7	2,6
Hipoalbuminemia	13,3	2,2	5,1	0
Hipocalcemia	11,1	2,2	2,6	0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	20,0	0	2,6	0

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Mareo	13,3	0	7,7	0
Neuropatía periférica sensitiva	13,3	0	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	15,6	0	20,5	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	37,8	4,4	28,2	5,1
Náuseas	33,3	0	41,0	0
Estreñimiento	17,8	0	20,5	2,6
Vómitos	17,8	2,2	12,8	0
Dolor abdominal	11,1	4,4	10,3	2,6
Dolor en la zona superior del abdomen	11,1	2,2	5,1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	13,3	0	10,3	2,6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	40,0	4,4	35,9	2,6
Pirexia	33,3	2,2	23,1	0
Astenia	11,1	0	15,4	0
Escalofríos	11,1	0	7,7	0
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	15,6	2,2	7,7	2,6
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				

Reacción relacionada con la infusión ^b	33,3	6,7	23,1	10,3
---	------	-----	------	------

^a RA asociada a desenlace mortal.

^b Definida como todos los eventos adversos notificados como relacionados con el tratamiento del estudio en las 24 horas posteriores a la infusión de este.

Descripción de algunas reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos:

Mielodepresión:

La neutropenia obligó a suspender definitivamente la administración de Polivy en el 8,9% de los pacientes del grupo de Polivy más BR, frente al 2,6% de los pacientes del grupo de BR que tuvieron que suspender definitivamente el tratamiento. Los eventos de trombocitopenia obligaron a suspender definitivamente el tratamiento en el 11,1% de los pacientes del grupo de Polivy más BR y el 5,1% de los pacientes del grupo de BR. La anemia no obligó a suspender definitivamente el tratamiento en ningún paciente, ni del grupo de Polivy más BR ni del grupo de BR.

Neuropatía periférica (NP):

En el grupo de Polivy más BR, se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 26,7% de los pacientes y de grado 2 en el 13,3%. En el grupo de BR se notificaron eventos de NP de grado 1 en el 2,6% de los pacientes y de grado 2 en el 5,1%. Ni en el grupo de Polivy más BR ni en el de BR se notificaron eventos de NP de grado 3-5. La NP obligó a suspender definitivamente el tratamiento con Polivy en el 2,2% de los pacientes y a reducir la dosis en el 4,4%. En ningún paciente del grupo de BR se suspendió definitivamente el tratamiento o se redujo la dosis debido a NP. En el grupo de Polivy más BR, la mediana del tiempo transcurrido entre el inicio y el primer evento de NP fue de 1,8 meses, y en el 61,1% de los pacientes con eventos de NP se notificó la resolución del evento.

Infecciones:

Se notificaron infecciones, que incluyen la neumonía y otros tipos de infecciones, en el 53,3% de los pacientes del grupo de Polivy más BR y el 51,3% de los pacientes del grupo de BR. En el grupo de Polivy más BR, se notificaron infecciones graves en el 28,9% de los pacientes e infecciones mortales en el 8,9%. En el grupo de BR, se notificaron infecciones graves en el 30,8% de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3%. La infección obligó a suspender definitivamente el tratamiento en un paciente (2,2%) del grupo de Polivy más BR, frente al 5,1% de los pacientes en el grupo de BR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP):

Se produjo un caso de LMP, que resultó mortal, en un paciente tratado con Polivy más bendamustina y obinutuzumab. Este paciente había recibido anteriormente tres líneas de tratamiento que incluyeron anticuerpos anti-CD20.



Hepatotoxicidad:

En otro estudio se notificaron dos casos de hepatotoxicidad grave (lesión hepatocelular y esteatosis hepática), ambos reversibles.

Toxicidad gastrointestinal:

Se notificaron eventos de toxicidad gastrointestinal en el 80,0% de los pacientes del grupo de Polivy más BR, frente al 64,1% de los pacientes del grupo de BR. La mayor parte fueron de grado 1-2, y se notificaron eventos de grado 3-4 en el 22,2% de los pacientes del grupo de Polivy más BR, frente al 12,8% de los pacientes del grupo de BR. Los eventos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos de las interacciones farmacológicas con la administración de Polivy a seres humanos.

Interacciones farmacológicas con fármacos coadministrados que son inhibidores, inductores o sustratos de las CYP3A

Según las simulaciones del modelo farmacocinético fisiológico de la MMAE liberada a partir del polatuzumab vedotina, los inhibidores potentes de las CYP3A (como el ketoconazol) pueden aumentar en un 48% el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo (ABC) de la MMAE no conjugada. Se debe vigilar más estrechamente a los pacientes que estén recibiendo también un inhibidor potente de las CYP3A por si aparecieran señales de toxicidad. Los inductores potentes de las CYP3A (como la rifampicina) pueden disminuir en un 49% el ABC de la MMAE no conjugada.

El modelo no predice que la MMAE no conjugada modifique el ABC de los fármacos coadministrados que sean sustratos de las CYP3A (como el midazolam).

Interacciones farmacológicas del rituximab y la bendamustina en combinación con el polatuzumab vedotina

La coadministración de Polivy no afecta a la farmacocinética del rituximab ni a la de la bendamustina. Según el análisis farmacocinético poblacional, la coadministración de rituximab se asocia a un aumento del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE conjugada con el anticuerpo (MMAEac) del 24% y a una disminución del área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAE no conjugada del 37%. No es preciso ajustar la dosis.

La bendamustina no afecta al área bajo la curva de la concentración plasmática en función del tiempo de la MMAEac ni de la MMAE no conjugada.

Vía de administración: Infusión intravenosa (I.V.)

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico deberá ser autorizada por el médico prescriptor.

Para evitar los errores de medicación es importante examinar las etiquetas del vial y comprobar que el medicamento que se va a preparar y administrar es Polivy.

El tratamiento con Polivy debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Polivy debe reconstituirse y diluirse siguiendo una técnica aséptica y bajo la supervisión de un profesional sanitario. Polivy debe administrarse en infusión intravenosa a través de una vía de infusión reservada al mismo y equipada con un filtro en línea o adicional estéril, apirógeno y con baja afinidad por las proteínas (tamaño de poro: 0,2 o 0,22 µm) y un catéter. No debe administrarse en inyección lenta ni rápida (en embolada).

La información sobre el rituximab y la bendamustina debe consultarse en las respectivas fichas técnicas. En la tabla 2 se especifican las modificaciones de la dosis recomendadas en los pacientes que presenten neutropenia o trombocitopenia.

Dosis recomendada:

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg administrados en infusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab, durante 6 ciclos. El Polivy, la bendamustina y el rituximab se pueden administrar en el orden que se desee el día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina es de 90 mg/m²/día el día 1 y el 2 cuando se administra con Polivy y rituximab.

Si el paciente no ha recibido premedicación, antes de comenzar la infusión de Polivy administre un antihistamínico y un antipirético. La dosis inicial de Polivy debe administrarse en forma de infusión intravenosa de 90 minutos de duración. Se debe vigilar la aparición de reacciones relacionadas con la infusión durante esta y hasta al menos 90 minutos después de haber terminado de administrar la dosis inicial. Si el paciente tolera bien la primera infusión, la siguiente dosis de Polivy se puede administrar en infusión de 30 minutos de duración; se deberá vigilar al paciente durante la misma y hasta al menos 30 minutos después de haber terminado su administración.

Dosis diferidas u omitidas:

Si se omite una dosis programada de Polivy, deberá administrarse lo antes posible, y se reajustará el esquema de administración para mantener el intervalo de 21 días entre dosis.

Modificaciones de la dosis:

Si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión, se debe ralentizar o interrumpir la infusión de Polivy. Si la reacción es potencialmente mortal, se debe suspender la administración de Polivy de manera inmediata y permanente.

En la tabla 1 se resumen las modificaciones de la dosis en los pacientes que presenten una neuropatía periférica (NP).

Tabla 1 Modificaciones de la dosis de Polivy en los pacientes con neuropatía periférica

Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
Grado 2-3	Interrumpa la administración de Polivy hasta que la NP mejore a grado ≤ 1. Si la NP mejora a grado ≤ 1 el día 14 o antes, reanude la administración de Polivy reduciendo permanentemente la dosis a 1,4 mg/kg. Si ya se había reducido anteriormente la dosis a 1,4 mg/kg, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy. Si la NP no mejora a grado ≤ 1 el día 14 o antes, suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.
Grado 4	Suspenda definitivamente el tratamiento con Polivy.

En la tabla 2 se resumen las modificaciones de la dosis en los pacientes que presenten mielodepresión.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis de Polivy, bendamustina y rituximab en los pacientes con mielodepresión

Intensidad el día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis ^a
Neutropenia de grado 3-4	Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra absoluta de neutrófilos (CAN) aumente a >1000 µl. Si la CAN aumenta a >1000 µl el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis. Si la CAN aumenta a >1000 µl después del día 7: • reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; • si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el
Trombocitopenia de grado 3-4	Interrumpa todo el tratamiento hasta que la cifra de plaquetas aumente a >75 000 µl. Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000 µl el día 7 o antes, reanude todo el tratamiento sin más reducciones de la dosis. Si la cifra de plaquetas aumenta a >75 000 µl después del día 7: • reanude todo el tratamiento reduciendo la dosis de bendamustina de 90 mg/m² a 70 mg/m² o de 70 mg/m² a 50 mg/m²; • si ya se había reducido la dosis de bendamustina a 50 mg/m², suspenda definitivamente todo el tratamiento.

^a Si la causa primaria es el linfoma, puede que no haya que reducir la dosis de bendamustina.

Pautas posológicas especiales:

Uso en pediatría:

No se han determinado la seguridad y la eficacia de Polivy en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Uso en geriatría:

No es preciso ajustar la dosis de Polivy en los pacientes de 65 años en adelante.
Disfunción renal

No es preciso ajustar la dosis de Polivy en los pacientes con un aclaramiento de la creatinina (ClCr) ≥30 ml/min. No se ha determinado una dosis recomendada en los pacientes con ClCr <30 ml/min

Disfunción hepática:

No es preciso ajustar la dosis de Polivy en los pacientes con concentraciones de aspartato-transaminasa (AST) o alanina-transaminasa (ALT) de hasta 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) o concentraciones de bilirrubina total de hasta 1,5 veces el LSN. No se ha determinado una dosis recomendada en los pacientes con concentraciones de AST >2,5×LSN o ALT >2,5×LSN, o de bilirrubina total >1,5×LSN, o en los pacientes receptores de un trasplante hepático.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto versión CDS 1.0 Diciembre 2018 y la Información para prescribir versión CDS 1.0 Diciembre 2018 allegados mediante radicado No. 20191153261 en cuanto a las indicaciones y presentarlo en la solicitud del registro sanitario.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-PGR, la Sala considera que la información allegada es aceptable, sin embargo, solicita presentar con la solicitud del registro sanitario el Core RMP 2.0 completo en cual se pueda visualizar el plan de farmacovigilancia donde se incluya el estudio mencionado en la respuesta.

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 Polatuzumab es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

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. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 RYTUZEQ

Expediente : 20186253
Radicado : 20201129923
Fecha : 28/07/2020
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para infusión



Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

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

Leucemia linfática crónica (LLC)

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

Artritis reumatoidea (AR)

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

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

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

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Infecciones graves y activas

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

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

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

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de Rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con Rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

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

Eventos pulmonares

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se

Acta No. 20 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de Rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de Rituximab I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con Rituximab I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares

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

Control del hemograma

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

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

Infecciones

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

Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con Rituximab

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

Reacciones cutáneas

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

Vacunación

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

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

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

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

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones relacionadas con la infusión

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

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

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

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

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

Trastornos cardiovasculares

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

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

Infecciones

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con Rituximab I.V.. Rituximab I.V. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar Rituximab I.V. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con Rituximab I.V. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B

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

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

Reacciones cutáneas

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar Rituximab I.V. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con Rituximab I.V. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con Rituximab I.V. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con Rituximab I.V. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematología

Formulación intravenosa

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

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

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)	Poco frecuente (≥ 0,1% - <1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas	Septicemia, neumonía*, infección febril*, herpes zóster*, infección respiratoria*, infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Angioedema	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia
Trastornos oculares		Trastorno de la lagrimación. Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Acufenos, otalgia	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio*, arritmia, fibrilación auricular*, taquicardia, trastorno cardíaco*	Insuficiencia ventricular izquierda, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular*, angina de pecho*, isquemia miocárdica*, bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispesia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia*, sudación, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndromeseudogripal	Dolor en el lugar de infusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

La frecuencia de cada termino se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con *, en los que el recuento se basó solo en las reacciones graves (grado ≥ 3 según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)). Solo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

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

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

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

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente ($\geq 10\%$)	Frecuente ($\geq 1\% - <10\%$)
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis hepatitis B*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia+, neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, tiritona

*Incluye la reactivación y las infecciones primarias: la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.

El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥ 3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.

Solo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.

+Insaturación prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

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

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

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

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

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

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue <1%. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Formulación intravenosa

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

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

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

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

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

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

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

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

En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

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

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

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

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

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

Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión y la hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de Rituximab I.V.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

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

Eventos nerviosos

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

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

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

Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥65 años):

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

Tratamiento de combinación

Pacientes ancianos (≥65 años):

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Pacientes con gran masa tumoral:

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

Retratamiento con monoterapia:

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

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

Formulación intravenosa

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

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

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de Rituximab I.V., con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (v. 2.2 Posología y forma de administración en la Artritis reumatoide). En la tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia $\geq 2\%$, con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen del siguiente modo: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

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

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis

Trastornos del sistema inmunitario/Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión*, hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, ulcera bucal, dolor en la región superior del abdomen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis.

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia ≥2% en el grupo de Rituximab en comparación con el placebo.

*Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentes asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

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

Múltiples ciclos:

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

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

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

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

Infecciones:

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

Neoplasias malignas:

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

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.

Formulación intravenosa

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

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

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

Reacciones Adversas	Rituximab n=99	Ciclofosfamida n=98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones*	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nauseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15(15,3%)
Artralgias	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
ALT elevada	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13(13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Reacciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	10 (10,1%)	17 (17,3%)

*El diseño del estudio permita el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio del médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.

^a Las infecciones más frecuentes en el grupo del rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zoster.

^b Los términos notificados más frecuentemente en el grupo del rituximab fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Infecciones:

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

Neoplasias malignas:

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

Alteraciones analíticas

Formulación intravenosa

Pacientes con artritis reumatoide

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

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

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

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con Rituximab I.V. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. con valores

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.

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

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

Interacciones:

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

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

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

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

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

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

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

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

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

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

Formulación intravenosa

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

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

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

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

Infusiones intravenosas posteriores:

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

Dosis habitual

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

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

a) Tratamiento de combinación por vía intravenosa

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

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

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

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

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

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Retratamiento después de la recidiva:

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

Terapia de mantenimiento:

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

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

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes

Formulación intravenosa

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

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

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

Leucemia linfocítica crónica

Formulaciones intravenosas

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/\text{l}$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



100 mg I.V., poco antes de la administración de Rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

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

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

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

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

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

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

Vasculitis asociada a ANCA (VAA)

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

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

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201129923
- Información para prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201129923
- Información para Pacientes Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201129923

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, en cuanto a la información de calidad, se deben aclarar los aspectos que se relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1. LIPIODOL ® ULTRA-FLUIDE

Expediente : 19950974
Radicado : 20201128948 / 20201136944
Fecha : 06/08/2020
Interesado : Guerbet Colombia SAS

Composición:

Cada 10 mL contiene ésteres etílicos de los ácidos grasos yodados y no yodados de aceite de adormidera equivalente a yodo 4.8 g

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Medio de contraste en radiología diagnóstica en linfografía, fistulografía, sialografía y diagnóstico de lesiones hepáticas malignas.

Medio de contraste en radiología intervencionista, en embolización vascular con pegantes quirúrgicos y para la visualización, localización y vectorización durante la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio en adultos. En endocrinología, en tratamiento de desórdenes de deficiencia del yodo.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a lipiodol ultrafluido (ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de adormidera).
- Mujeres embarazadas
- Hipertiroidismo confirmado.
- Lesiones traumáticas, hemorragias o sangrado recientes (riesgo de extravasación o de embolia).
- Broncografía (el producto inundaría rápidamente los bronquiolos y los alvéolos).
- La sialografía con lipiodol ultra-fluide está contraindicada en caso de parotiditis aguda

Contraindicaciones específicas de uso en radiología intervencionista:

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Quimioembolización transarterial:

Administración en zonas hepáticas en las que los conductos biliares están dilatados, si no se ha realizado previamente un drenaje.

Embolización con pegamentos quirúrgicos:

No existen contraindicaciones especiales salvo las de la embolización, en particular la presencia de una trombosis portal.

Contraindicaciones específicas de uso en endocrinología:

Bocio voluminoso y multinodular en las personas de más de 45 años de edad, debido al riesgo importante de hipertiroidismo.

Durante la lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de vía de administración
- Modificación de contraindicaciones
- Inserto versión COL-SPE-LBL-16 Versión 3.0
- Información para Prescribir versión COL-SPE-LBL-16 Versión 3.0

Nuevas indicaciones:

Medio de contraste en Radiología diagnóstica en Linfografía, Fistulografía, Sialografía, diagnóstico de lesiones hepáticas malignas, Histerosalpingografía en mujeres sometidas a estudio de infertilidad. Medio de contraste en Radiología Intervencionista, en embolización vascular con pegantes quirúrgicos y para la visualización, localización y vectorización durante la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio en adultos. En endocrinología, en tratamiento de desórdenes de deficiencia del Yodo

Nueva vía de administración:

Intra-arterial, Intralinfática, Intramuscular y Intrauterina

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a LIPIODOL ULTRAFLUIDO (ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de adormidera).
- Mujeres embarazadas
- Hipertiroidismo confirmado.
- Lesiones traumáticas, hemorragias o sangrado recientes (riesgo de extravasación o de embolia).
- Broncografía (el producto inundaría rápidamente los bronquiolos y los alvéolos).
- La sialografía con LIPIODOL ULTRA-FLUIDO está contraindicada en caso de parotiditis aguda

Contraindicaciones específicas de uso en histerosalpingografía:

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- LIPIODOL ULTRA FLUIDE está contraindicado en la histerosalpingografía durante el embarazo, en casos de inflamación pélvica aguda, erosión marcada del cuello uterino, endocervicitis y sangrado intrauterino, durante los 30 días posteriores al legrado. o a una conización.

Contraindicaciones específicas de uso en radiología intervencionista:

- Quimioembolización transarterial: Administración en zonas hepáticas en las que los conductos biliares están dilatados, si no se ha realizado previamente un drenaje.
- Embolización con pegamentos quirúrgicos: No existen contraindicaciones especiales salvo las de la embolización, en particular la presencia de una trombosis portal.

Contraindicaciones específicas de uso en endocrinología:

- Bocio voluminoso y multinodular en las personas de más de 45 años de edad, debido al riesgo importante de hipertiroidismo.
- Durante la lactancia.

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

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de contraindicaciones**
- **Inserto versión COL-SPE-LBL-16 Versión 3.0**
- **Información para Prescribir versión COL-SPE-LBL-16 Versión 3.0**

Nuevas indicaciones:

Medio de contraste en radiología diagnóstica en linfografía, fistulografía, sialografía, diagnóstico de lesiones hepáticas malignas, histerosalpingografía en mujeres sometidas a estudio de infertilidad. Medio de contraste en Radiología Intervencionista, en embolización vascular con pegantes quirúrgicos y para la visualización, localización y vectorización durante la quimioembolización transarterial del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio en adultos. En endocrinología, en tratamiento de desórdenes de deficiencia del Yodo.

Nueva vía de administración:

Intra-arterial, Intralinfática, Intramuscular e Intrauterina

Nuevas contraindicaciones:

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a LIPIODOL ULTRAFLUIDO (ésteres etílicos de ácidos grasos yodados de aceite de adormidera).**
- **Mujeres embarazadas**
- **Hipertiroidismo confirmado.**

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Lesiones traumáticas, hemorragias o sangrado recientes (riesgo de extravasación o de embolia).
- Broncografía (el producto inundaría rápidamente los bronquiolos y los alvéolos).
- La sialografía con LIPIODOL ULTRA-FLUIDO está contraindicada en caso de parotiditis aguda

Contraindicaciones específicas de uso en histerosalpingografía:

- LIPIODOL ULTRA FLUIDE está contraindicado en la histerosalpingografía durante el embarazo, en casos de inflamación pélvica aguda, erosión marcada del cuello uterino, endocervicitis y sangrado intrauterino, durante los 30 días posteriores al legrado. o a una conización.

Contraindicaciones específicas de uso en radiología intervencionista:

- Quimioembolización transarterial: Administración en zonas hepáticas en las que los conductos biliares están dilatados, si no se ha realizado previamente un drenaje.
- Embolización con pegamentos quirúrgicos: No existen contraindicaciones especiales salvo las de la embolización, en particular la presencia de una trombosis portal.

Contraindicaciones específicas de uso en endocrinología:

- Bocio voluminoso y multinodular en las personas de más de 45 años de edad, debido al riesgo importante de hipertiroidismo.
- Durante la lactancia.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 LUCENTIS ® 10 mg /mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19977793
Radicado : 20191103667 / 20201047247
Fecha : 03/03/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial con 0,3mL contiene 2,3mg de Ranibizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular ("húmeda");
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);
- La disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-La disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana -ORVR- u oclusión de la vena central de la retina -OVCR-).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, como las de Lucentis, se han asociado con endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarros retinianos y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas asépticas adecuadas. Además, debe vigilarse a los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Es preciso instruirlos para que notifiquen sin demora todo síntoma indicativo de endoftalmitis o cualquiera de los problemas mencionados.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han descrito aumentos sostenidos de la PIO. Se deben vigilar la presión intraocular y la perfusión de la papila del nervio óptico y, en su caso, tratarlas adecuadamente.

Episodios tromboembólicos arteriales

Existe el riesgo de que se produzcan episodios tromboembólicos arteriales tras la administración intravítrea de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular). En los estudios de fase III de la DMAE neovascular, la frecuencia general de dichos episodios era similar en los pacientes tratados con ranibizumab y en los controles. La frecuencia de accidentes cerebrovasculares era numéricamente superior entre los pacientes tratados con 0,5 mg de ranibizumab respecto a los que recibieron 0,3 mg o a los controles, pero las diferencias no eran estadísticamente significativas. Dichas diferencias pueden ser mayores en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular, entre ellos los antecedentes personales de otro accidente cerebrovascular o de accidente isquémico transitorio. Por consiguiente, en estos pacientes, el médico debe valorar detenidamente si el tratamiento con Lucentis es adecuado y si los beneficios previstos justifican claramente los riesgos.

Inmunogenia

Como todas las proteínas terapéuticas, Lucentis tiene capacidad inmunógena.

Tratamiento bilateral

Los datos disponibles no indican que el tratamiento bilateral eleve el riesgo de reacciones adversas sistémicas.

Poblaciones de pacientes en las que los datos son limitados

No se ha estudiado el tratamiento con Lucentis en pacientes con infecciones sistémicas en actividad ni en pacientes con trastornos oculares concurrentes tales como un desprendimiento de retina o un agujero macular.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Conducción y uso de máquinas

El procedimiento terapéutico con Lucentis puede inducir trastornos visuales pasajeros que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten signos de tales trastornos no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que dichos trastornos hayan desaparecido.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019015290 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 numeral 3.4.2.1, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión de 4 de Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191103667
- Información para prescribir Versión de 4 de Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191103667
- Declaración sucinta Versión de 4 de Diciembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20191103667

Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular ("húmeda");
- La disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- La retinopatía diabética proliferativa (RDP)
- La disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana -ORVR- u oclusión de la vena central de la retina -OVCR-).
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

Población destinataria general

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el EMD, la RDNP y la RDP moderadamente severas o severas, el edema macular secundario a OVR, la NVC y la NVC secundaria a MP

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica —TCO— o la angiofluoresceingrafía —AF—).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés *treat-and-extend regimen*), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda en uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modo de administración

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Población con DMAE neovascular («húmeda»)

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con RDP

La seguridad de Lucentis en pacientes con RDP se estudió durante 24 meses en el Protocolo S, incluidos 191 pacientes tratados con ranibizumab 0,5 mg. Los eventos oculares y no oculares observados fueron consistentes con lo que se esperaría en una población de pacientes diabéticos con RD, o han sido reportados con una frecuencia y gravedad similares a las observadas en los ensayos clínicos previos con Lucentis.

Población con OVR

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con NVC

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

Población con MP

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1.
Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Nasofaringitis
Frecuente	Influenza (gripe), infección del tracto urinario*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Ictus
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado protéico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmítis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada

*Solo se observó en la población con EMD.

En un metanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1 la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/ grupo etario**
- **Modificación de reacciones adversas**

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Lucentis está indicado para el tratamiento de:

- La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular ("húmeda");
- La disfunción visual debida a edema macular diabético (EMD);
- Como tratamiento alternativo a la fotocoagulación en la retinopatía diabética proliferativa.
- La disfunción visual debida a edema macular secundario a oclusión de vena retiniana (OVR) (oclusión de rama venosa retiniana -ORVR- u oclusión de la vena central de la retina -OVCR-).
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea;
- La disfunción visual debida a neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía patológica (MP);

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Lucentis debe ser administrado por un oftalmólogo cualificado y con experiencia en inyecciones intravítreas.

La dosis recomendada de Lucentis es de 0,5 mg administrados como una única inyección intravítrea. Ello corresponde a un volumen de inyección de 0,05 ml. El intervalo entre dosis inyectadas en un mismo ojo no debe ser inferior a un mes.

Población destinataria general:

Tratamiento de la DMAE neovascular («húmeda»), el EMD, la RDP, el edema macular secundario a OVR, la NVC y la NVC secundaria a MP

El tratamiento se inicia con una inyección al mes hasta que se alcance la máxima agudeza visual o no se observen signos de actividad de la enfermedad.

Posteriormente, los intervalos entre revisiones y entre tratamientos deberá determinarlos el médico y dependerán de la actividad de la enfermedad, evaluada según la agudeza visual o parámetros anatómicos.

El seguimiento de la actividad de la enfermedad puede consistir en exploraciones clínicas, pruebas funcionales o exploraciones con técnicas de diagnóstico por la imagen (como la tomografía de coherencia óptica —TCO— o la angiofluoresceingrafía —AF—).

Si se está tratando a los pacientes según una pauta de prolongación escalonada del intervalo entre tratamientos (o «pauta TAE», del inglés *treat-and-extend regimen*), se puede ampliar dicho intervalo hasta que se observen de nuevo signos de actividad de la enfermedad o de disfunción visual. El intervalo entre tratamientos debe prolongarse dos semanas más cada vez en el caso de la DMAE neovascular y la OVCR, y un mes más cada vez en el caso del EMD y la ORVR. Si vuelve a haber signos de actividad de la enfermedad, se acortará debidamente.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento de la disfunción visual debida a NVC se determinará para cada paciente en particular según la actividad de la enfermedad. En el tratamiento de la disfunción visual debida a NVC secundaria a MP, muchos pacientes pueden necesitar solo una o dos inyecciones durante el primer año, mientras que otros pueden requerir tratamientos más frecuentes.

Lucentis y fotocoagulación con láser en el EMD y la ORVR:

Lucentis se ha utilizado junto con la fotocoagulación con láser en ensayos clínicos. Cuando se administra Lucentis el mismo día que la fotocoagulación con láser, debe inyectarse al menos 30 minutos después de esta. Se puede administrar Lucentis a pacientes que hayan sido tratados anteriormente con fotocoagulación con láser.

Poblaciones especiales:

Disfunción renal:

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

Disfunción hepática:

No se ha estudiado la administración de Lucentis en pacientes con disfunción hepática. Aun así, dado que la exposición sistémica es insignificante, no se considera necesario adoptar medidas especiales en esta población.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años):

No se recomienda el uso de Lucentis en los niños y adolescentes porque los datos de seguridad y eficacia en estas subpoblaciones son insuficientes. Se dispone de datos limitados sobre pacientes adolescentes de entre 12 y 17 años con disfunción visual debida a NVC.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

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

Modo de administración:

Como con todos los medicamentos que se administran por vía parenteral, antes de administrar Lucentis se debe comprobar visualmente que no contiene partículas ni ha sufrido cambios de color.

La inyección debe realizarse en condiciones de asepsia, lo que comprende la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefarostato estéril (o equivalente). Como medida de precaución, es preciso disponer de material para realizar una paracentesis estéril. Antes de administrar la inyección intravítrea deben considerarse detenidamente los antecedentes personales del paciente en lo relativo a reacciones de hipersensibilidad. Asimismo, antes de la inyección deben aplicarse una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, los párpados y la superficie ocular.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe introducir la aguja de inyección en la cámara vítrea, entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. Posteriormente se inyecta el volumen de 0,05 ml; las ulteriores inyecciones se aplicarán cada vez en un meridiano escleral distinto.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico:

Población con DMAE neovascular («húmeda»):

En el conjunto de los tres estudios comparativos de fase III (FVF2598g [MARINA], FVF2587g [ANCHOR] y FVF3192g [PIER]), la población de análisis de la seguridad se componía de 1315 pacientes, con una exposición al Lucentis de 24 meses, de los que 440 recibieron la dosis recomendada de 0,5 mg.

Entre los eventos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección se registraron endoftalmitis, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata por traumatismo yatrógeno.

Otros eventos oculares graves observados en pacientes tratados con Lucentis son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Los eventos adversos que se enumeran a continuación (Tabla 1) sucedieron con una frecuencia mayor (diferencia de 2 o más puntos porcentuales) entre los pacientes que recibieron tratamiento con 0,5 mg de ranibizumab (Lucentis) que entre los que recibieron el tratamiento de control según los datos agrupados de los tres estudios comparativos de fase III en la DMAE neovascular. Por consiguiente, se han considerado posibles reacciones adversas al medicamento. Los datos de seguridad expuestos a continuación incluyen también todos los eventos adversos que se registraron en los 440 pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg de Lucentis y de los que se sospechó que estaban al menos potencialmente relacionados con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Población con EMD:

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo de un año comparativo con tratamiento simulado (RESOLVE) y en un ensayo de un año comparativo con fotocoagulación con láser (RESTORE), llevados a cabo, respectivamente, en 102 y 235 pacientes con disfunción visual por EMD tratados con ranibizumab. El evento de infección urinaria, incluido en la categoría de «frecuente», cumplía los criterios para ser considerado una de las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1; por lo demás, en los ensayos RESOLVE y RESTORE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con RDP:

La seguridad de Lucentis en pacientes con RDP se estudió durante 24 meses en el Protocolo S, incluidos 191 pacientes tratados con ranibizumab 0,5 mg. Los eventos oculares y no oculares observados fueron consistentes con lo que se esperaba en una población de pacientes diabéticos con RD, o han sido reportados con una frecuencia y gravedad similares a las observadas en los ensayos clínicos previos con Lucentis.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Población con OVR:

Se estudió la seguridad de Lucentis en dos ensayos de 12 meses de duración (BRAVO y CRUISE) llevados a cabo, respectivamente, en 264 y 261 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a edema macular secundario a ORVR y a OVCR, respectivamente. En los ensayos BRAVO y CRUISE se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Población con NVC:

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (MINERVA) en el que participaron 171 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual debida a NVC. En estos pacientes, el perfil toxicológico concordaba con el observado en anteriores ensayos clínicos de Lucentis.

Población con MP:

Se estudió la seguridad de Lucentis en un ensayo clínico de 12 meses de duración (RADIANCE) en el que participaron 224 pacientes que recibieron ranibizumab por presentar disfunción visual por NVC secundaria a MP. En este ensayo se notificaron eventos oculares y extraoculares de frecuencia y severidad similares a las de los observados en los ensayos en pacientes con DMAE neovascular.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos:

Las reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se citan según la clasificación de órganos, aparatos o sistemas del MedDRA. En cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos

Tabla 1 Reacciones adversas en los ensayos clínicos	
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuente	Nasofaringitis
Frecuente	Influenza (gripe), infección del tracto urinario*
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
Frecuente	Anemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuente	Ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	Cefalea
Frecuente	Ictus
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Inflamación intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, deterioro visual, dolor ocular, cuerpos flotantes en vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, lagrimeo aumentado, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.
Frecuentes	Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, agudeza visual disminuida, hemorragia vítrea, trastorno del vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punteada, abrasión corneal, exudado proteínico (flare) en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en la zona de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.
Infrecuentes	Ceguera, endoftalmitis, hipopión, hipema, queratopatía, adherencias del iris, depósitos corneales, edema corneal, estrías corneales, dolor en la zona de inyección, irritación de la zona de inyección, sensación anormal en el ojo, irritación palpebral.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente	Tos
Trastornos gastrointestinales	
Frecuente	Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	
Frecuentes	Reacciones alérgicas (erupción, urticaria, prurito, eritema)
Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo	
Muy frecuente	Artralgia
Exploraciones complementarias	
Muy frecuente	Presión intraocular aumentada

*Solo se observó en la población con EMD.

En un metaanálisis de los datos de seguridad combinados de ensayos mundiales aleatorizados y con doble enmascaramiento que habían concluido, se observó una mayor incidencia de infecciones o inflamaciones no graves de heridas extraoculares entre los pacientes con EMD que recibieron 0,5 mg de ranibizumab (1,85/100 años-paciente) que entre los del grupo de control (0,27/100 años-paciente). Se desconoce la relación con el ranibizumab.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto por cuanto no se ajusta al presente concepto en cuanto a la indicación.

3.4.2.2 HUMIRA® AC

Expediente : 20108951
Radicado : 20191188997 / 20191196361 / 20201134173
Fecha : 03/08/2020
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 100mg de Adalimumab

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Adultos

Artritis reumatoide:

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

Artritis temprana.

Espondilitis anquilosante:

Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) Humira®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

Psoriasis:

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

Artritis psoriásica:

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

Enfermedad de Crohn:

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

Colitis ulcerativa:

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hidradenitis supurativa:

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

Uveitis:

Humira®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

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

Artritis relacionada con entesitis

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

Enfermedad de Crohn en pediatría

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

Psoriasis en placa en pediatría

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Humira®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Humira®AC antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Humira®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Humira®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Humira®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Humira®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

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

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

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

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

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Humira®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

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

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

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reactivación de la hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis b (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Humira®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Humira®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Humira®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neoplasias

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

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

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células Thepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Humira®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira®AC.

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

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

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Humira®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Humira®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Humira®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Humira®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Humira®AC.

Los pacientes que se tratan con Humira®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Humira®AC en pacientes que tengan insuficiencia cardiaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Humira®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Humira®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Humira®AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020006135 emitido mediante Acta No. 17 de 2019 numeral 3.4.2.7, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto CCDS 03320418; Versión 3, Abril 2018 allegado mediante radicado 20201134173
- Información para prescribir CCDS 03320418; Versión 3, Abril 2018 allegado mediante radicado 20201134173

Nuevas indicaciones:

Adultos

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

Artritis temprana.

Espondilitis Anquilosante: HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA) HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriásica: Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

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

Colitis ulcerativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis: HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. HUMIRA®AC puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

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

Psoriasis en Placa en pediatría

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

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

HUMIRA®AC está indicado en el tratamiento de hidradenitis supurativa activa (Acné inversa) moderada a severa en adolescentes desde 12 años de edad con una inadecuada respuesta a la terapia convencional para Hidradenitis supurativa (HS).

Uveitis Pediátrica

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración

Adultos

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica).

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (Opcional).

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de HUMIRA®AC para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA®AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis 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.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con Humira en monoterapia

Pediatría

Artritis Idiopática Juvenil

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

La dosis de HUMIRA®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con AIJp poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o hay una respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en Placa Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con HUMIRA®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

Hidradenitis Supurativa en adolescentes

No existen estudios clínicos con Humira en pacientes adolescentes con Hidradenitis Supurativa (HS). La posología de Humira en estos pacientes ha sido predicha usando modelos farmacocinéticos y simulación.

La dosis recomendada de HUMIRA®AC en pacientes adolescentes con hidradenitis supurativa desde 12 años de edad que pesan al menos 30 Kg, es 80 mg a la semana 0, seguida por 40 mg cada 2 semanas, empezando en la semana ,1 vía inyección subcutánea.

HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

En pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a Humira 40 mg cada dos semanas, se puede considerar un incremento en la frecuencia de la dosis a 40mg cada semana o 80 mg en semanas alternas.

Si es necesario puede considerarse el uso de antibióticos durante el tratamiento con HUMIRA®AC. Es recomendable que el paciente debiera usar un enjuague antiséptico tópico en sus lesiones de HS con una frecuencia diaria durante el tratamiento con HUMIRA®AC.

Una terapia continua más allá de las 12 semanas debiera considerarse en un paciente que no muestre mejora en este periodo de tiempo.

Si el tratamiento es interrumpido, HUMIRA®AC podría ser reiniciado como se considere apropiado.

El balance beneficio/riesgo del tratamiento continuo a largo plazo debiera ser evaluado periódicamente.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 12 años.

Uveitis Pediátrica

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con Uveitis crónica no infecciosa con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate), está basada en el peso corporal (Tabla 5). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. HUMIRA®AC puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con Uveitis.

Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando HUMIRA®AC es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en esta indicación, en niños menores a 2 años

Nuevas contraindicaciones:

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

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

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

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

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

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con HUMIRA®AC no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con HUMIRA®AC antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con HUMIRA®AC.



Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con HUMIRA®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de HUMIRA®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

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

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

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

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

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

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA®AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben HUMIRA®AC deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

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

⁺ Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

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

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de HUMIRA®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de HUMIRA®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias

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

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

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

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

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y HUMIRA®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con HUMIRA®AC.

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de HUMIRA®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de HUMIRA®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben HUMIRA®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con HUMIRA®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con HUMIRA®AC.

Los pacientes que se tratan con HUMIRA®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

HUMIRA®AC no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otros antagonistas del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben HUMIRA®AC. HUMIRA®AC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). HUMIRA®AC está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con HUMIRA®AC debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con HUMIRA®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con HUMIRA®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con HUMIRA®AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 6 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 6: Reacciones Adversas en Estudios Clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Poco común	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia,

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
	Poco común	Nocturia
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema.
	Poco común	Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas

** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveitis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población Pediátrica

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el Sitio de la Inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.



Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveitis.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y Empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA®AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las Enzimas Hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINEs, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes

Acta No. 20 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones $ALT \geq 3 \times ULN$ ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 7: Reacciones Adversas Adicionales desde la Vigilancia Postcomercialización o de los Ensayos Clínicos de Fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardiacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas	
(**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

Nuevas interacciones:

Interacciones Fármaco-Fármaco

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con FARMES de uso frecuente



(sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

La administración concurrente de bloqueadores de TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, en comparación con los bloqueadores del TNF solos. Esta combinación no ha demostrado mayor beneficio clínico. No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y abatacept.

La administración concurrente de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro agente bloqueador de TNF se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones graves, un mayor riesgo de neutropenia y ningún beneficio adicional. Por lo tanto, No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y anakinra.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

No existe interferencia conocida entre adalimumab y las pruebas de laboratorio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 17 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.7, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de dosificación/ grupo etario**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nuevas indicaciones:

- **Adultos:**

Artritis reumatoide:

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

Artritis temprana

Espondilitis anquilosante:

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante activa

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA):

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

Psoriasis:

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Artritis psoriásica:

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

Enfermedad de Crohn:

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

Colitis ulcerativa:

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis:

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

• **Pediatría:**

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular:

HUMIRA®AC está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. **HUMIRA®AC** puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

HUMIRA®AC está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría:

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis en placa en pediatría:

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

Uveítis pediátrica:

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y administración

- **Adultos:**

Artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica):

La dosis recomendada de **HUMIRA®AC** para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con **HUMIRA®AC**.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la dosificación de **HUMIRA®AC** a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas (Opcional).

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de **HUMIRA®AC** para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con **HUMIRA®AC**.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de **HUMIRA®AC** a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis ulcerativa:

El régimen de dosificación de inducción recomendado de **HUMIRA®AC** para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con HUMIRA® AC.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de HUMIRA® AC a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en placa:

La dosis recomendada de HUMIRA® AC para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Humira se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa:

La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el día 1 (administrado como 160 mg en un día u 80 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana u 80 mg en semanas alternas. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Humira.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Humira puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

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.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con Humira en monoterapia.

• **Pediatría:**

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular:

La dosis de HUMIRA®AC recomendada para pacientes desde los 2 años de edad con artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) se basa en el peso corporal, (Tabla 1). MTX, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con HUMIRA®AC. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 1. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular.

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
10 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

Humira no ha sido estudiado en pacientes con AIJp poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis:

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde los 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis es basada en el peso corporal (Tabla 2). HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 2. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes con Artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosis
15 Kg a < 30 Kg	20 mg en semanas alternas
≥ 30 Kg	40 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn pediátrica:

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes con enfermedad de Crohn desde 6 hasta 17 años de edad está basada en el peso corporal (Tabla 3). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 3. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento empezando a la semana 4
<40 Kg	80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2	20 mg en semanas alternas
≥40 Kg	160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2	40 mg en semanas alternas

Algunos pacientes se pueden beneficiar al incrementar la dosis si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o hay una respuesta inadecuada con la dosificación de mantenimiento.

- <40 kg: 20 mg cada semana
- ≥40 kg: 40 mg cada semana o 80 mg en semanas alternas

HUMIRA®AC no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn

Psoriasis en placa pediátrica:

La dosis recomendada de HUMIRA®AC para pacientes desde 4 a 17 años de edad con psoriasis en placa, está basada en el peso corporal (Tabla 4). HUMIRA®AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA®AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones.

Tabla 4. Dosis de HUMIRA®AC para pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

Peso del Paciente	Régimen de dosis
15 Kg a < 30 Kg	Dosis inicial 20 mg. Una semana después empezar dosis de 20 mg administrados en semanas alternas.
≥ 30 Kg	Dosis inicial 40 mg. Una semana después empezar dosis de 40 mg administrados en semanas alternas.

Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con HUMIRA®AC, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento.

No hay uso relevante de HUMIRA®AC en niños menores de 4 años en esta indicación.

Uveítis pediátrica:

La dosis recomendada de HUMIRA® AC para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con uveítis crónica no infecciosa con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate), está basada en el peso corporal (Tabla 5). HUMIRA® AC es administrado vía inyección subcutánea. HUMIRA® AC puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. HUMIRA® AC puede ser usado en combinación con metrotexato o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 5. Dosis de Humira para pacientes pediátricos con uveítis.

Peso del paciente	Régimen de Dosis
<30 kg	20 mg en semanas alternas
≥30 kg	40 mg en semanas alternas

Cuando HUMIRA® AC es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento.

No hay uso relevante de HUMIRA® AC en esta indicación, en niños menores a 2 años

Nuevas contraindicaciones:

- HUMIRA® AC no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a HUMIRA® AC o a cualquiera de sus excipientes.
- Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.
- Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones

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

Infecciones:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

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



pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con HUMIRA®AC antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con HUMIRA®AC.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con HUMIRA®AC deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de HUMIRA®AC debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis:

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

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

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

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

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con HUMIRA® AC. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

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

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

*Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas:

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

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

Reactivación de la Hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de HUMIRA®AC y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos:

Los antagonistas del TNF, incluyendo adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de HUMIRA®AC en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de HUMIRA®AC debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla.

Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Humira para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias:

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

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

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

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y HUMIRA®AC. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con HUMIRA®AC.

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

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

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias:

Las reacciones alérgicas serias asociadas con adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de HUMIRA®AC e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas:

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de HUMIRA®AC. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias,

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



palidez) mientras reciben HUMIRA®AC. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con HUMIRA®AC en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión:

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas:

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con HUMIRA®AC.

Los pacientes que se tratan con HUMIRA®AC pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



HUMIRA®AC no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otros antagonistas del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben HUMIRA®AC. HUMIRA®AC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clases I/II). HUMIRA®AC está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con HUMIRA®AC debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas.

Procesos autoinmunes:

El tratamiento con HUMIRA®AC puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes.

Se desconoce el impacto del tratamiento con HUMIRA®AC a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con HUMIRA®AC, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico:

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nuevas reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), artritis psoriásica, espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica), enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis.

Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab.

Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

En la Tabla 6 se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en las secciones Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas.

Tabla 6: Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e Infestaciones *	Muy común	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)
	Común	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares
Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)*	Poco común	Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por <i>Micobacterium avium complex</i>), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas,
	Común	Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)
	Poco común	Linfoma**,

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
		neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy común	Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia
	Común	Trombocitopenia, leucocitosis
	Poco común	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmune*	Común	Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común	Incremento de los lípidos
	Común	Hipopotasemia elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfotemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Común	Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy común	Cefalea
	Común	Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa
	Poco común	Tremor, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos oculares	Común	Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular
	Poco común	diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Sordera, tinnitus
Trastornos cardíacos*	Común	Taquicardia
	Poco común	Arritmias, Insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Común	Hipertensión, rubor, hematoma
	Poco común	Oclusión arterial vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino*	Común	Tos, asma, disnea
	Poco común	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Dolor abdominal, náusea y vómitos
	Común	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca
	Poco común	Pancreatitis, disfagia, edema facial
Trastornos hepatobiliares*	Muy común	Elevación de las enzimas hepáticas
	Poco común	Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción (incluyendo erupción exfoliativa),
	Común	Prurito, urticaria, Sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, hiperhidrosis,
	Poco común	Sudoración nocturna, cicatrices
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común	Dolor musculoesquelético
	Común	Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatina fosfoquinasa en sangre)
	Poco común	Rabdomiólisis Lupus eritematoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Común	Hematuria, insuficiencia renal
	Poco común	Nocturia

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema/órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Poco común	Disfunción eréctil
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración*	Muy común	Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)
	Común	Dolor en el pecho, Edema.
	Poco común	Inflamación
Investigaciones	Común	Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Común	Alteraciones de la cicatrización

* La información adicional se puede encontrar en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas
** Incluye extensión de estudios de etiqueta abierta

Hidradenitis supurativa

El perfil de seguridad para los pacientes con hidradenitis supurativa que son tratados semanalmente con Humira, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Uveítis

El perfil de seguridad de los pacientes con uveítis no infecciosa, fue consistente con el perfil de seguridad conocido de Humira.

Población pediátrica

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Reacciones en el sitio de la inyección

En los ensayos pivote controlados en adultos y niños, 12.9% tratados con adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7.2% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la



inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones

En los ensayos pivotes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1.51 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 1.46 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0.04 por paciente-año en los pacientes tratados con adalimumab y 0.03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo, histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655.6 paciente-año durante ensayos con adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis).

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498.1 paciente-año durante un ensayo con adalimumab realizado en pacientes con Enfermedad de Crohn.

No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80.0 paciente-año durante un estudio realizado en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58.4 paciente-año durante un estudio de Humira en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las partes controladas de los ensayos pivote con adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6.8 (4.4, 10.5) por 1000 paciente-año entre 5291 pacientes tratados con adalimumab versus una tasa de 6.3 (3.4, 11.8) por 1000 paciente-año entre 3444 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4.0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y 3.8 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 8.8 (6.0, 13.0) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y 3.2 (1.3, 7.6) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2.7 (1.4, 5.4) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0.7 (0.2, 2.7) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0.6 (0.1, 4.5) por 1000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel del tipo no melanoma, es de aproximadamente 8.5 por 1000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 9.6 por 1000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1.3 por 1000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3.3 años e incluyó 6427 pacientes quienes recibían adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado la terapia, representando 26439.6 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos

Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11.9% de los pacientes tratados con adalimumab y el 8.1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron títulos positivos en la semana 24.

Dos de los 3989 pacientes tratados con adalimumab en todos los estudios de AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: aparición y empeoramiento

Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (por ejemplo, MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de HUMIRA® AC debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de período de duración que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3.7% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (por ejemplo, AINES, MTX), la relación entre adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg en los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del período de control que oscila de 4 a 52 semanas. Las elevaciones de ALT $\geq 3 \times$ LSN ocurrieron en 0.9% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.9% de pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ulcerativa con una duración de período de control oscilando de 1 a 52 semanas. Las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 1.5% de pacientes tratados con adalimumab y 1.0 % de los pacientes tratados con control. En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa con control, en un periodo de duración de 12 a 24 semanas. Las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 1.8% de los pacientes tratados con adalimumab y 1.8% de los pacientes tratados con control.

En estudios controlados de adalimumab (con dosis inicial de 160mg a la Semana 0 y 80mg a la Semana 2, seguidos de 40mg cada semana, empezando a la Semana 4), en pacientes con hidradenitis supurativa con un periodo de control con un rango de duración de 12 a 16 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 0.3% de los pacientes tratados con adalimumab y 0.6% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondiloartritis axial (incluyendo espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) con un período de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.1% de pacientes tratados con adalimumab y 0.8% de pacientes tratados con control.

En los estudios de fase 3 de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, los cuales estaban comprendidos entre los 4 a 17 años de edad y pacientes con artritis relacionada con entesitis, los cuales estaban comprendidos entre los 6 a 17 años de edad, ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el 6.1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1.3% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de elevaciones de ALT ocurrieron con el uso concomitante con metotrexato. No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en el estudio de fase 3 en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular comprendidos entre 2 a < 4 años de edad.

En el estudio de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ ocurrieron en 2.6% (5/192) de los pacientes, de los cuales 4 estaban recibiendo concomitantemente inmunosupresores en los niveles basales.

En estudios controlados de Humira (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguidos de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes con uveítis con una exposición de 165.4 PYs y 119.8 PYs en pacientes Humira-tratados y control-tratados respectivamente las elevaciones $ALT \geq 3 \times ULN$ ocurridas en 2.4 % de los pacientes Humira-tratados y 2.4% en los pacientes control-tratados.

No ocurrieron elevaciones de $ALT \geq 3 \times LSN$ en los estudios de Fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevada fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que reciben bloqueadores TNF, incluyendo adalimumab. La relación causal del tratamiento de adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios realizados en adultos con enfermedad de Crohn, se observaron mayores incidencias de eventos adversos relacionados a infecciones malignas y serias con la

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparado con los tratados solo con adalimumab.

Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV

Se reportaron eventos adversos durante el uso de adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de adalimumab.

Tabla 7: Reacciones adversas adicionales desde la vigilancia postcomercialización o de los ensayos clínicos de fase IV

Sistema/Órgano	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Diverticulitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)*	Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)
Trastornos del sistema inmune*	Anafilaxia, sarcoidosis
Trastornos del sistema nervioso*	Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino.	Embolismo pulmonar Efusión pleural, fibrosis pulmonar
Trastornos gastrointestinales*	Perforación intestinal
Trastornos hepatobiliares*	Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática, hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis cutánea, Síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia, reacción cutánea liquenoide**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Síndrome similar al lupus
Trastornos cardíacos	Infarto al miocardio
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Fiebre
(*) Información adicional se encuentra en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Reacciones Adversas (**) ocurriendo en pacientes recibiendo un antagonista del FNT, incluyendo Humira	

Nuevas interacciones:

Interacciones fármaco-fármaco

Cuando se administró adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes del adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se administró adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidroclorequina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

La administración concurrente de bloqueadores de TNF y abatacept se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones, en comparación con los bloqueadores del TNF solos. Esta combinación no ha demostrado mayor beneficio clínico. No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y abatacep.

La administración concurrente de anakinra (un antagonista de interleucina-1) y otro agente bloqueador de TNF se ha asociado con un mayor riesgo de infecciones graves, un mayor riesgo de neutropenia y ningún beneficio adicional. Por lo tanto, No se recomienda el uso de bloqueadores de TNF y anakinra.

Interacción de las pruebas de laboratorio/fármaco

No existe interferencia conocida entre adalimumab y las pruebas de laboratorio.

En cuanto a la indicación hidradenitis supurativa a partir de los 12 años de edad, la Sala no recomienda aprobarla, dado que el interesado no aportó la información clínica que sustente la indicación en dicho grupo.

Por último, la Sala recomienda negar el inserto e información para prescribir por cuanto no se ajustan al presente concepto.

3.4.2.3 PROLIA

Expediente : 20028103
Radicado : 20201141351
Fecha : 14/08/2020
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición: Cada mL contiene 60 mg de Denosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

- Osteoporosis postmenopáusica:

Prolia® está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia®

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipocalcemia. Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de Prolia®. Embarazo y lactancia.

Advertencias y precauciones:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina d en todos los pacientes bajo tratamiento con 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 (véase reacciones adversas).

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a hospitalización. Estos eventos fueron reportados más frecuentemente en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%) (véase reacciones adversas). 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 (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONM fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses (véase reacciones adversas).

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p. Ej. Extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para onm en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONM puede incrementar con la duración de la exposición a prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONM 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 riesgo/beneficio debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONM mientras están bajo tratamiento con Prolia deben recibir atención por un odontólogo o un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen o ONM 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 ha reportado osteonecrosis del conducto auditivo externo con denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia y/o factores de riesgo localizados, tales como infección o trauma. Debe considerarse la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab, quienes presenten síntomas en el oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en las regiones 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 fármacos (p.ej., bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones).

Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingle. 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 riesgo/beneficio para cada paciente.

Si el tratamiento con Prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 4, de julio de 2020
- Información para Prescribir versión 4, de julio de 2020

Nuevas indicaciones

Osteoporosis posmenopáusica

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres posmenopáusicas 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 en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Pérdida ósea asociada al tratamiento sistémico con glucocorticoides

Tratamiento de la pérdida ósea asociada al tratamiento sistémico con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas.

Nuevas advertencias y precauciones:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes bajo tratamiento con 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. El tratamiento concomitante con glucocorticoides es un factor adicional de riesgo de hipocalcemia.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a hospitalización. Estos eventos fueron reportados más frecuentemente 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 (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. Se informó pocas veces de ONM en pacientes con osteoporosis que recibían 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 ONM en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONM puede incrementar con la duración de la exposición a Prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONM 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.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En el caso de los pacientes en los que no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual de riesgo/beneficio debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONM mientras están bajo tratamiento con Prolia deben recibir atención por un odontólogo o un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONM 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 ha reportado osteonecrosis del conducto auditivo externo con denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia y/o factores de riesgo localizados, tales como infección o trauma. Debe considerarse la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab, quienes presenten síntomas en el oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en las regiones 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 comorbilidades (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (p.ej., bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingle. 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 riesgo/beneficio para cada paciente.

Si el tratamiento con Prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

A continuación, se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según MedDRA, así como por frecuencia. Se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- Poco común ≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
- Rara ≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
- Muy rara < 1/10.000
- No conocida No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos	Término preferente de la reacción adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Infecciones e infestaciones	Infecciones cutáneas ^a que requieren hospitalización	Poco común	Los pacientes que reciben Prolia pueden desarrollar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) que conducen a la hospitalización. Las infecciones cutáneas que conducen a la hospitalización se notificaron en 0,1% (3 de 4041) de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que reciben placebo en comparación con 0,4% (16 de 4050) de mujeres que reciben Prolia. Estos casos fueron principalmente celulitis. Las infecciones cutáneas notificadas como reacciones adversas serias fueron similares en los grupos con placebo (0,6%, 5 de 845) y con Prolia (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y de próstata.

Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipocalcemia	Rara	Prolia está contraindicado en pacientes con hipocalcemia. La hipocalcemia se debe corregir antes de iniciar la terapia con denosumab. En pacientes con predisposición a desarrollar hipocalcemia, se recomienda el control clínico de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente en las primeras semanas de inicio de la terapia. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en todos los pacientes. En dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, aproximadamente 0,05% (2 de 4050) de las pacientes tuvieron disminuciones de los niveles séricos de calcio (menos de 1,88 mmol/L) después de la administración de Prolia. No se reportaron disminuciones de los niveles séricos de calcio (menos de 1,88 mmol/L) en ninguno de los dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibieron terapia de ablación hormonal, o en los estudios de fase III controlados con placebo en hombres con osteoporosis.
			Los síntomas de la hipocalcemia en los estudios clínicos con denosumab incluyeron parestesias o rigidez muscular, fasciculaciones, espasmos y calambres musculares. En los estudios clínicos, los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o que reciben diálisis estuvieron en un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia en la ausencia de aporte complementario de calcio. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciben diálisis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eccema ^b	Común	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades	Muy común	
	Osteonecrosis de la mandíbula	Rara	La ONM ha sido reportada raramente, en 16 pacientes, en estudios clínicos en pacientes con osteoporosis y con cáncer de mama o próstata recibiendo ablación hormonal, incluido un total de 23.148 pacientes (véase sección Advertencias y precauciones). Trece de estos casos de ONM se presentaron en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis durante la extensión del estudio clínico de fase III después del tratamiento con Prolia hasta por 10 años (0,3%; < 0,1 eventos por 100 pacientes-año). El riesgo de ONM parece aumentar con la duración de la exposición a Prolia. El inicio del tratamiento / ciclo de tratamiento nuevo se debe retrasar en pacientes con lesiones abiertas de tejidos
			blandos, que no han resuelto, ubicadas en la cavidad oral. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración individual de riesgo/beneficio antes del tratamiento con Prolia en pacientes con factores de riesgo concomitantes. Los siguientes factores de riesgo se deben tener en cuenta cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM: - potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para compuestos altamente potentes), vía de administración (mayor riesgo para administración parenteral) y dosis acumulada de la terapia de resorción ósea. - cáncer, condiciones comórbidas (p.ej., anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo, terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia para la cabeza y el cuello. - higiene oral deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos (p.ej., extracción de piezas dentales).

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	Fractura femoral atípica	Rara	Se han notificado fracturas femorales atípicas en pacientes que reciben Prolia (véase sección Advertencias y precauciones). Las fracturas femorales atípicas se pueden presentar con poco o ningún trauma en las regiones subtrocantéricas y diafisarias del fémur. Hallazgos de radiología específicos caracterizan estos eventos. Las fracturas femorales atípicas también se han notificado en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (p.ej., bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también se han presentado sin terapia antirresortiva. Las fracturas similares notificadas en asociación con los bisfosfonatos son, por lo general, bilaterales; por lo tanto, el fémur contralateral se debe examinar en los pacientes tratados con Prolia que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con Prolia en los pacientes con sospecha de fractura del fémur atípica dependiendo del análisis del paciente con base en una evaluación de riesgo/beneficio individual.
	Fracturas vertebrales múltiples después de interrupción del tratamiento con Prolia ^c	Poco común	

^a. predominantemente celulitis.
^b. incluye dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis por contacto.
^c. específicamente en personas con antecedentes de fractura vertebral.

Datos poscomercialización

Clase de sistema de órganos	Término preferente de la reacción adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad ^a	Rara	En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, incluidos rash, urticaria, tumefacción facial, eritema, y reacciones anafilácticas en pacientes que reciben Prolia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia sintomática severa ^b	Rara	En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática grave, principalmente en pacientes con riesgo incrementado de hipocalcemia que reciben Prolia, la mayoría de los casos se presentan en las primeras semanas de inicio de la terapia. Ejemplos de las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético ^c	Muy común	Se ha notificado dolor musculoesquelético, incluidos casos graves, en pacientes que reciben Prolia en el contexto posterior a la comercialización.
	Osteonecrosis del conducto auditivo externo ^d	No conocida	
Trastornos de la piel y tejidos blandos	Alopecia	Común	
	Erupción liquenoide medicamentosa	Poco común	En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado erupciones liquenoides medicamentosas (p.ej., reacciones similares al liquen plano).
	Vasculitis por hipersensibilidad Síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Muy rara No conocida	

^a. incluye rash, urticaria, tumefacción facial, eritema y reacciones anafilácticas.
^b. reportada en pacientes con mayor riesgo de hipocalcemia recibiendo Prolia.
^c. incluye casos severos.
^d. Véase Advertencias y precauciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Osteoporosis posmenopáusica:

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres posmenopáusicas 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 en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Pérdida ósea asociada al tratamiento sistémico con glucocorticoides:

Polia está indicado como tratamiento alternativo para prevenir la pérdida ósea asociada al tratamiento sistémico con glucocorticoides.

Nuevas advertencias y precauciones:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes bajo tratamiento con 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. El tratamiento concomitante con glucocorticoides es un factor adicional de riesgo de hipocalcemia.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a hospitalización. Estos eventos fueron reportados más frecuentemente 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 (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. Se informó

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pocas veces de ONM en pacientes con osteoporosis que recibían 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 ONM en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONM puede incrementar con la duración de la exposición a Prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONM 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 el caso de los pacientes en los que no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual de riesgo/beneficio debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONM mientras están bajo tratamiento con Prolia deben recibir atención por un odontólogo o un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONM 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 ha reportado osteonecrosis del conducto auditivo externo con denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia y/o factores de riesgo localizados, tales como infección o trauma. Debe considerarse la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab, quienes presenten síntomas en el oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en las regiones 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 comorbilidades (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (p.ej., bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingle. 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.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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 riesgo/beneficio para cada paciente.

Si el tratamiento con Prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

Nuevas reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos:

A continuación, se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según MedDRA, así como por frecuencia. Se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

- Muy común ≥ 1 en 10
- Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
- Poco común ≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
- Rara ≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
- Muy rara < 1/10.000
- No conocida No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos	Término preferente de la reacción adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Infecciones e infestaciones	Infecciones cutáneas ^a que requieren hospitalización	Poco común	Los pacientes que reciben Prolia pueden desarrollar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) que conducen a la hospitalización. Las infecciones cutáneas que conducen a la hospitalización se notificaron en 0,1% (3 de 4041) de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que reciben placebo en comparación con 0,4% (16 de 4050) de mujeres que reciben Prolia. Estos casos fueron principalmente celulitis. Las infecciones cutáneas notificadas como reacciones adversas serias fueron similares en los grupos con placebo (0,6%, 5 de 845) y con Prolia (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y de próstata.

Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipocalcemia	Rara	Prolia está contraindicado en pacientes con hipocalcemia. La hipocalcemia se debe corregir antes de iniciar la terapia con denosumab. En pacientes con predisposición a desarrollar hipocalcemia, se recomienda el control clínico de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente en las primeras semanas de inicio de la terapia. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en todos los pacientes. En dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, aproximadamente 0,05% (2 de 4050) de las pacientes tuvieron disminuciones de los niveles séricos de calcio (menos de 1,88 mmol/L) después de la administración de Prolia. No se reportaron disminuciones de los niveles séricos de calcio (menos de 1,88 mmol/L) en ninguno de los dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibieron terapia de ablación hormonal, o en los estudios de fase III controlados con placebo en hombres con osteoporosis.
			Los síntomas de la hipocalcemia en los estudios clínicos con denosumab incluyeron parestesias o rigidez muscular, fasciculaciones, espasmos y calambres musculares. En los estudios clínicos, los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o que reciben diálisis estuvieron en un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia en la ausencia de aporte complementario de calcio. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciben diálisis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eccema ^b	Común	

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades	Muy común	
	Osteonecrosis de la mandíbula	Rara	La ONM ha sido reportada raramente, en 16 pacientes, en estudios clínicos en pacientes con osteoporosis y con cáncer de mama o próstata recibiendo ablación hormonal, incluido un total de 23.148 pacientes (véase sección Advertencias y precauciones). Trece de estos casos de ONM se presentaron en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis durante la extensión del estudio clínico de fase III después del tratamiento con Prolia hasta por 10 años (0,3%; < 0,1 eventos por 100 pacientes-año). El riesgo de ONM parece aumentar con la duración de la exposición a Prolia. El inicio del tratamiento / ciclo de tratamiento nuevo se debe retrasar en pacientes con lesiones abiertas de tejidos
			blandos, que no han resuelto, ubicadas en la cavidad oral. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración individual de riesgo/beneficio antes del tratamiento con Prolia en pacientes con factores de riesgo concomitantes. Los siguientes factores de riesgo se deben tener en cuenta cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM: - potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para compuestos altamente potentes), vía de administración (mayor riesgo para administración parenteral) y dosis acumulada de la terapia de resorción ósea. - cáncer, condiciones comórbidas (p.ej., anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo, terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia para la cabeza y el cuello. - higiene oral deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos (p.ej., extracción de piezas dentales).

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB

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

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	Fractura femoral atípica	Rara	Se han notificado fracturas femorales atípicas en pacientes que reciben Prolia (véase sección Advertencias y precauciones). Las fracturas femorales atípicas se pueden presentar con poco o ningún trauma en las regiones subtrocantéricas y diafisarias del fémur. Hallazgos de radiología específicos caracterizan estos eventos. Las fracturas femorales atípicas también se han notificado en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (p.ej., bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también se han presentado sin terapia antirresortiva. Las fracturas similares notificadas en asociación con los bisfosfonatos son, por lo general, bilaterales; por lo tanto, el fémur contralateral se debe examinar en los pacientes tratados con Prolia que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con Prolia en los pacientes con sospecha de fractura del fémur atípica dependiendo del análisis del paciente con base en una evaluación de riesgo/beneficio individual.
	Fracturas vertebrales múltiples después de interrupción del tratamiento con Prolia ^c	Poco común	

^a. predominantemente celulitis.
^b. incluye dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis por contacto.
^c. específicamente en personas con antecedentes de fractura vertebral.

Datos poscomercialización:

Clase de sistema de órganos	Término preferente de la reacción adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad ^a	Rara	En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, incluidos rash, urticaria, tumefacción facial, eritema, y reacciones anafilácticas en pacientes que reciben Prolia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia sintomática severa ^b	Rara	En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática grave, principalmente en pacientes con riesgo incrementado de hipocalcemia que reciben Prolia, la mayoría de los casos se presentan en las primeras semanas de inicio de la terapia. Ejemplos de las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético ^c	Muy común	Se ha notificado dolor musculoesquelético, incluidos casos graves, en pacientes que reciben Prolia en el contexto posterior a la comercialización.
	Osteonecrosis del conducto auditivo externo ^d	No conocida	
Trastornos de la piel y tejidos blandos	Alopecia	Común	
	Erupción liquenoide medicamentosa	Poco común	En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado erupciones liquenoides medicamentosas (p.ej., reacciones similares al liquen plano).
	Vasculitis por hipersensibilidad Síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	Muy rara No conocida	

^a. incluye rash, urticaria, tumefacción facial, eritema y reacciones anafilácticas.
^b. reportada en pacientes con mayor riesgo de hipocalcemia recibiendo Prolia.
^c. incluye casos severos.
^d. Véase Advertencias y precauciones

Por último, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir en cuanto al texto de indicaciones aprobado en este concepto.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 IMFINZI 50 mg/ mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20143749
Radicado : 20201140201
Fecha : 12/08/2020
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 50mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq$ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

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

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

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

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

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

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para prescribir IPP clave 2-2020 Doc ID-003822101 V7.0.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y modo de administración

CPCNP localmente avanzado

La dosis recomendada de IMFINZI® puede ser de 10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas administrada en infusión intravenosa durante 60 minutos. El tratamiento con IMFINZI® debería continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Aquellos pacientes con un peso corporal menor a 30 kg deben recibir una dosis basada en el peso equivalente a IMFINZI® 10mg/kg cada 2 semanas o 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

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

Las guías para el manejo de las reacciones adversas mediadas por el sistema inmune se describen en la Tabla 1.

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

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

Hepatitis inmunomediada	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente ^b	
Erupción o dermatitis inmunomediada	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un

	Grado 3		esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{b,d}	Iniciar 1 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^b	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	

a Criterios de Terminología Común de Eventos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; ULN: límite superior normal

b Considerar aumentar la dosis de corticosteroides y/o usar inmunosupresores sistémicos adicionales si hay empeoramiento o no hay mejoría. Tras la mejoría a Grado ≤ 1 , se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes. Después de la suspensión, se puede reanudar el tratamiento con IMFINZI® dentro de 12 semanas si las reacciones adversas mejoran a Grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o su equivalente por día. IMFINZI® se debe discontinuar en forma permanente en caso de reacciones adversas Grado 3 o 4 (graves o que pongan en peligro la vida).

c Si no se presenta mejoría en un plazo de 3 a 5 días a pesar del uso de corticosteroides, iniciar inmediatamente terapia inmunosupresora adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar el esquema piramidal de retiro de corticosteroides y continuar durante al menos 1 mes, después de lo cual se puede reanudar el tratamiento con IMFINZI® con base en el criterio clínico.

d Interrumpir IMFINZI® de forma permanente si la reacción adversa no se resuelve a Grado ≤ 1 en un plazo de 30 días o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas. Para otras reacciones adversas inmunomediadas no incluidas en la Tabla 1, se debe suspender IMFINZI® en caso de reacciones adversas Grado 4. Se debe considerar la suspensión de IMFINZI® en caso de reacciones adversas inmunomediadas Grado 3, a menos que el criterio clínico indique la interrupción. Se debe considerar el uso de corticosteroides sistémicos.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con IMFINZI® ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta $\leq$ Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. IMFINZI® se debe discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente.

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥65 años).

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra pertinente hacer extrapolación de posología en una indicación en la que no se ha evaluado el nuevo esquema propuesto frente al ya aceptado para la indicación, por tanto, la Sala considera que el interesado debe allegar evidencia clínica que compare los dos esquemas posológicos.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 UPLYSO® 200 U POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20052413
Radicado : 20191095385 / 20201017698 / 20201097038
Fecha : 03/06/2020
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada frasco ampula /ampolla (vial) contiene 200 unidades de Taliglucerasa alfa.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado

Indicaciones:

Taliglucerasa alfa para inyección es una enzima hidrolítica lisosomal específica deglucocerebrósido indicada para terapia enzimática sustitutiva a largo plazo para:

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación para adultos:

Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I.

Indicación pediátrica:

Pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad de Gaucher.

Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas severas a Taliglucerasa alfa o cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Respuesta a anticuerpos

Los pacientes han desarrollado anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) contra la Taliglucerasa alfa. La relevancia de los anticuerpos anti-Taliglucerasa alfa con respecto a los eventos adversos actualmente no es clara dado el número pequeño de pacientes evaluados hasta ahora en el programa clínico. Sin embargo, un análisis de la presencia de anticuerpos anti-Taliglucerasa alfa con los eventos adversos que pudieron estar relacionados con hipersensibilidad demostró que más eventos fueron observados en pacientes que fueron positivos para anticuerpos IgG anti-Taliglucerasa alfa que en los pacientes que fueron negativos para anticuerpos IgG anti-Taliglucerasa alfa. Cuatro pacientes no tratados previamente (3 pacientes adultos y 1 paciente pediátrico) y un paciente adulto que se cambió desde Imiglucerasa fueron encontrados positivos para actividad neutralizante en un ensayo in vitro.

Los pacientes que desarrollan reacciones a la infusión o reacciones inmunes con el tratamiento con Taliglucerasa alfa deben controlarse con relación a la aparición de anticuerpos anti-fármaco

ADA (por sus siglas en inglés) para Taliglucerasa alfa. Adicionalmente, los pacientes con reacciones inmunes a otras terapias de reemplazo enzimático que son cambiados a Taliglucerasa alfa deben controlarse para ADA a Taliglucerasa alfa.

Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, por lo tanto, debe tenerse fácilmente disponible soporte médico apropiado cuando se administra Taliglucerasa alfa. Reacciones relacionadas con la infusión (definidas como la reacción que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión) y reacciones de hipersensibilidad alérgicas se han reportado con Taliglucerasa alfa. Si ocurre una reacción alérgica, se recomienda la interrupción inmediata de la infusión de Taliglucerasa alfa. Los pacientes que experimentan reacciones relacionadas con la infusión o reacciones de hipersensibilidad pueden sin embargo usualmente manejarse de manera exitosa y continuar bajo terapia mediante la disminución de la velocidad de la infusión; mediante el tratamiento con medicamentos como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides y/o interrumpiendo y reiniciando el tratamiento con una velocidad de infusión menor. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticoesteroides puede prevenir las reacciones posteriores.

Este medicamento contiene sodio y se administra en solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Esto deberá tenerse en cuenta cuando se administra a pacientes bajo dieta hiposódica.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Alergia a las zanahorias

La aparición de reacciones alérgicas a la Taliglucerasa alfa en pacientes con alergias conocidas a la zanahoria actualmente se desconoce y no se ha estudiado en ensayos clínicos por lo tanto debe tenerse precaución cuando se realice el tratamiento de estos pacientes. Si se presentan reacciones relacionadas con la infusión o hipersensibilidad, los pacientes deberán tratarse como se describió anteriormente.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la Taliglucerasa alfa se ha evaluado en más de 130 pacientes con la enfermedad de Gaucher; se utilizaron datos de 74 pacientes en ensayos clínicos controlados para determinar la frecuencia de reacciones adversas al fármaco (Tabla 1). La Taliglucerasa alfa se administró en una mediana de dosis de 9 unidades/kg a 78 unidades/kg de peso corporal cada dos semanas, por periodos de tratamiento de hasta 60 meses.

Los pacientes tenían entre 2 años y 85 años de edad al momento del primer tratamiento con Taliglucerasa alfa y se incluyeron tanto pacientes no tratados previamente como pacientes tratados previamente con Imiglucerasa.

Las reacciones adversas más serias en los pacientes en los ensayos clínicos fueron los eventos adversos inmunitarios de hipersensibilidad Tipo 1.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron dentro de las 24 horas de la infusión. Los síntomas más frecuentemente observados de las reacciones relacionadas con la infusión fueron: artralgias, cefalea, reacción relacionada con la infusión, vómito, hipersensibilidad, rubefacción, prurito, dolor en extremidades e hipertensión pulmonar. Otras reacciones a la infusión incluyeron diarrea, malestar en el pecho, sensación de calor, espasmos musculares, tremor, irritación de la garganta, eritema, sarpullido y dolor en el sitio de infusión.

Se ha establecido la seguridad de Taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos de 2 años a 16 años de edad. Se reportó un evento adverso serio relacionado con el tratamiento en ensayos clínicos pediátricos; un paciente pediátrico de 8 años de edad experimentó una reacción adversa seria (gastroenteritis). No parece existir diferencia mayor en la frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos comparados con los pacientes adultos, con la excepción del vómito y el dolor abdominal que se observaron con mayor frecuencia en lo pacientes pediátricos.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas reportadas en pacientes con la enfermedad de Gaucher se presentan en la Tabla 1 (Todos los sujetos) y Tabla 2 (Sujetos Adultos).

Tabla 1. Reacciones Adversas ^a (Todos los sujetos)*	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica**, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal ^a , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema ^{c**} , Erupción, urticaria ^{**} , prurito ^b , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Laboratorio	Aumento de peso
^a Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior ^b Prurito incluye prurito generalizado ^c El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo. *La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa **RAM identificada después de la comercialización	

Tabla 2. Reacciones Adversas ^a (Sujetos adultos)*	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica ^{**} , hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal ^a , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema ^{c**} , Erupción, urticaria ^{**} , prurito ^b , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Laboratorio	Aumento de peso
^a Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior ^b Prurito incluye prurito generalizado ^c El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo. *La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa **RAM identificada después de la comercialización	

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el programa clínico, las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron en la primera infusión.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes han desarrollado ADA IgG a Taliglucerasa alfa. En un estudio en pacientes adultos no tratados previamente con Terapia de reemplazo enzimático (ERT– por sus siglas en inglés), diecisiete de 32 pacientes (17 de 32, 53%) que recibieron Taliglucerasa alfa cada dos semanas desarrollaron ADA después del tratamiento (definida como ADA positiva en uno o más puntos del tiempo después del tratamiento). Dos pacientes adicionales fueron positivos para ADA al inicio del estudio, uno fue retirado después de desarrollar reacción alérgica con la primera dosis de Taliglucerasa alfa y el segundo paciente se volvió negativo para ADA a los 21 meses del tratamiento y permaneció negativo a partir de entonces al continuar con el tratamiento. En los pacientes pediátricos no tratados previamente con ERT, 2 de 11 (18%) pacientes desarrollaron ADA. Un paciente pediátrico no tratado previamente con ERT fue positivo para ADA al inicio del estudio, pero se volvió negativo para ADA después del tratamiento con Taliglucerasa alfa. En un estudio con pacientes adultos y pediátricos tratados previamente con ERT, (N=31; 26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) 5 pacientes adultos (16% de todos los pacientes) que fueron cambiados de tratamiento con Imiglucerasa a tratamiento con Taliglucerasa una vez cada dos semanas desarrollaron ADA después del cambio. Ninguno de los pacientes pediátricos tratados previamente con ERT desarrolló ADA después de cambiar del tratamiento con Imiglucerasa al tratamiento con Taliglucerasa alfa. En la población tratada previamente con ERT, dos pacientes adultos y dos pacientes pediátricos que cambiaron de Imiglucerasa fueron positivos para ADA al inicio, pero negativos después del tratamiento con Taliglucerasa alfa. Posteriormente, uno de estos adultos, tratados previamente con ERT, se volvió positivo para ADA después del tratamiento continuo. Actualmente no es clara la relevancia de los ADA para los eventos adversos.

Utilizando ensayos de anticuerpos neutralizantes de sensibilidad limitada, se determinó que los siguientes pacientes fueron positivos para la actividad neutralizante en un ensayo *in vitro*.

- Tres pacientes adultos no tratados previamente (un paciente inicialmente dio positivo a los 18 meses, uno a los 21 meses y uno a los 42 meses de tratamiento con Taliglucerasa alfa).
- un paciente adulto cambiado desde Imiglucerasa (inicialmente dio positivo a los 9 meses de tratamiento con Taliglucerasa alfa)
- un paciente pediátrico no tratado previamente (inicialmente dio positivo a los 36 meses de tratamiento con Taliglucerasa alfa)

Se desconoce la importancia de estos hallazgos en este momento.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son muy dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo y pueden ser influidos por varios factores como: metodología del ensayo, manejo de las muestras, tiempo de toma de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, podría ser engañosa la comparación de la incidencia de anticuerpos para Taliglucerasa alfa con la incidencia de anticuerpos para otros productos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Taliglucerasa alfa debe supervisarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con la enfermedad de Gaucher. La administración domiciliaria bajo supervisión de un profesional de la salud puede considerarse únicamente en los pacientes que han tolerado las infusiones.

Posología

Debido a la heterogeneidad y a la naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, los ajustes de la dosis deben realizarse teniendo en cuenta las características de cada persona. Las necesidades de la dosis pueden aumentar o disminuir, con base en la obtención de las metas terapéuticas determinadas mediante evaluaciones regulares completas de las manifestaciones clínicas del paciente.

Pacientes adultos

Dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante, las dosis iniciales de Taliglucerasa alfa en pacientes adultos varían entre 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas. Los estudios clínicos han evaluado la mediana de los rangos de dosis entre 9 unidades/kg a 67 unidades/kg cada dos semanas.

Si el médico lo considera apropiado, es posible realizar el cambio de una dosis estable de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que la dosis de Taliglucerasa alfa se inicie a la misma dosis que se tenía con Imiglucerasa.

Pacientes pediátricos

La dosis inicial de Taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos varía entre 30 unidades/kg y 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han evaluado dosis que varían entre 26 unidades/kg a 78 unidades/kg cada dos semanas.

Si el médico lo considera apropiado, es posible realizar el cambio de una dosis estable de Imiglucerasa a Taliglucerasa alfa. Se recomienda que la dosis de Taliglucerasa alfa se inicie a la misma dosis que se tenía con Imiglucerasa.

Método de administración

Después de la reconstitución y la dilución, la preparación se administra vía intravenosa mediante infusión durante un periodo de 60 a 120 minutos. La duración de la infusión puede ajustarse según lo tolere el paciente. Durante la administración la solución diluida debe filtrarse a través de un filtro en línea de 0.2 µm de baja unión a proteínas. El volumen total de la solución de infusión debe administrarse durante un periodo no menor de 60 minutos.

El número de frascos ampula/ampolla (vial) de Taliglucerasa alfa necesarios para el paciente a la dosis recomendada se reconstituyen en agua estéril para inyección según las instrucciones. El medicamento reconstituido se combina y el volumen de la infusión se ajusta con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para un volumen total de 100 a 200 mL. Esto debe considerarse cuando sea administrado a pacientes con dieta controlada de sodio.

Cada frasco ampula/ampolla (vial) de Taliglucerasa alfa es para un solo uso en un paciente.

Insuficiencia Renal o Hepática

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han llevado a cabo estudios de Taliglucerasa alfa en pacientes con enfermedad de Gaucher con disfunción renal o hepática.

Ancianos (>65 años)

Durante los estudios clínicos, 8 pacientes de 65 años de edad o mayores fueron tratados con Taliglucerasa alfa. Este conjunto de datos limitados no indicó la necesidad de ajuste de la dosis en este grupo etario.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019014874 emitido mediante Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada frasco ampula /ampolla (vial) contiene 200 unidades de taliglucerasa alfa.

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado

Indicaciones:

Taliglucerasa alfa para inyección es una enzima hidrolítica lisosomal específica de glucocerebrósido indicada para terapia enzimática sustitutiva a largo plazo para:

Indicación para adultos:

Terapia enzimática de reemplazo de largo plazo en adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I.

Indicación pediátrica:

Pacientes pediátricos con manifestaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad de Gaucher.

Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas severas a taliglucerasa alfa o cualquiera de sus excipientes.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Respuesta a anticuerpos

Los pacientes han desarrollado anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) contra la taliglucerasa alfa. La relevancia de los anticuerpos anti-taliglucerasa alfa con respecto a los eventos adversos actualmente no es clara dado el número pequeño de pacientes evaluados hasta ahora en el programa clínico. Sin embargo, un análisis de la presencia de anticuerpos anti-taliglucerasa alfa con los eventos adversos que pudieron estar relacionados con hipersensibilidad demostró que más eventos fueron observados en pacientes que fueron positivos para anticuerpos IgG anti-taliglucerasa alfa que en los pacientes que fueron negativos para anticuerpos IgG anti-taliglucerasa alfa. Cuatro pacientes no tratados previamente (3 pacientes adultos y 1 paciente pediátrico) y un paciente adulto que se cambió desde Imiglucerasa fueron encontrados positivos para actividad neutralizante en un ensayo in vitro.

Los pacientes que desarrollan reacciones a la infusión o reacciones inmunes con el tratamiento con taliglucerasa alfa deben controlarse con relación a la aparición de anticuerpos anti-fármaco

ADA (por sus siglas en inglés) para taliglucerasa alfa. Adicionalmente, los pacientes con reacciones inmunes a otras terapias de reemplazo enzimático que son cambiados a taliglucerasa alfa deben controlarse para ADA a taliglucerasa alfa.

Reacciones relacionadas con la infusión e hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, por lo tanto, debe tenerse fácilmente disponible soporte médico apropiado cuando se administra taliglucerasa alfa. Reacciones relacionadas con la infusión (definidas como la reacción que ocurre dentro de las 24 horas de la infusión) y reacciones de hipersensibilidad alérgicas se han reportado con taliglucerasa alfa. Si ocurre una reacción alérgica, se recomienda la interrupción inmediata de la infusión de taliglucerasa alfa. Los pacientes que experimentan reacciones relacionadas con la infusión o reacciones de hipersensibilidad pueden sin embargo usualmente manejarse de manera exitosa y continuar bajo terapia mediante la disminución de la velocidad de la infusión; mediante el tratamiento con medicamentos como antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides y/o interrumpiendo y reiniciando el tratamiento con una velocidad de infusión menor. El tratamiento previo con antihistamínicos y/o corticoesteroides puede prevenir las reacciones posteriores.

Este medicamento contiene sodio y se administra en solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9%). Esto deberá tenerse en cuenta cuando se administra a pacientes bajo dieta hiposódica.

Alergia a las zanahorias

La aparición de reacciones alérgicas a la taliglucerasa alfa en pacientes con alergias conocidas a la zanahoria actualmente se desconoce y no se ha estudiado en ensayos clínicos por lo tanto debe tenerse precaución cuando se realice el tratamiento de estos pacientes. Si se presentan reacciones relacionadas con la infusión o hipersensibilidad, los pacientes deberán tratarse como se describió anteriormente.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La seguridad de la taliglucerasa alfa se ha evaluado en más de 130 pacientes con la enfermedad de Gaucher; se utilizaron datos de 74 pacientes en ensayos clínicos controlados para determinar la frecuencia de reacciones adversas al fármaco (Tabla 1). La taliglucerasa alfa se administró en una mediana de dosis de 9 unidades/kg a 78 unidades/kg de peso corporal cada dos semanas, por periodos de tratamiento de hasta 60 meses.

Los pacientes tenían entre 2 años y 85 años de edad al momento del primer tratamiento con taliglucerasa alfa y se incluyeron tanto pacientes no tratados previamente como pacientes tratados previamente con imiglucerasa.

Las reacciones adversas más serias en los pacientes en los ensayos clínicos fueron los eventos adversos inmunitarios de hipersensibilidad Tipo 1.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las reacciones relacionadas con la infusión que ocurrieron dentro de las 24 horas de la infusión. Los síntomas más frecuentemente observados de las reacciones relacionadas con la infusión fueron: artralgias, cefalea, reacción relacionada con la infusión, vómito, hipersensibilidad, rubefacción, prurito, dolor en extremidades e hipertensión pulmonar. Otras reacciones a la infusión incluyeron diarrea, malestar en el pecho, sensación de calor, espasmos musculares, tremor, irritación de la garganta, eritema, sarpullido y dolor en el sitio de infusión.

Se ha establecido la seguridad de taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos de 2 años a 16 años de edad. Se reportó un evento adverso serio relacionado con el tratamiento en ensayos clínicos pediátricos; un paciente pediátrico de 8 años de edad experimentó una reacción adversa seria (gastroenteritis). No parece existir diferencia mayor en la frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos comparados con los pacientes adultos, con la excepción del vómito y el dolor abdominal que se observaron con mayor frecuencia en lo pacientes pediátricos.

Lista tabulada de reacciones adversas
Las reacciones adversas reportadas en pacientes con la enfermedad de Gaucher se presentan en la Tabla 1 (Todos los sujetos) y Tabla 2 (Sujetos Adultos).

Tabla 1. Reacciones Adversas ^a (Todos los sujetos)*	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica**, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal ^a , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema ^{c**} , Erupción, urticaria ^{**} , prurito ^b , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades

Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Laboratorio	Aumento de peso
^a Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior ^b Prurito incluye prurito generalizado ^c El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo. *La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa **RAM identificada después de la comercialización	

Tabla 2. Reacciones Adversas ^a (Sujetos adultos)*	
Clasificación por órganos y sistemas	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica**, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, dolor de cabeza
Trastornos vasculares	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, dolor abdominal ^a , náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Angioedema ^{c**} , Erupción, urticaria**, prurito ^b , eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Dolor en el sitio de infusión, fatiga, edema periférico
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión
Laboratorio	Aumento de peso
^a Dolor abdominal incluye dolor abdominal superior y dolor abdominal inferior ^b Prurito incluye prurito generalizado ^c El angioedema incluye edema de párpado, angioedema, edema de labio, hinchazón del rostro, edema conjuntival, hinchazón ocular, hinchazón de labios, edema de la boca, lengua hinchada y edema laríngeo. *La frecuencia de las reacciones adversas al medicamento se calculó de los datos de todos los eventos por cualquier causa **RAM identificada después de la comercialización	

En el programa clínico, las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron en la primera infusión.

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, los pacientes han desarrollado ADA IgG a taliglucerasa alfa. En un estudio en pacientes adultos no tratados

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



previamente con Terapia de reemplazo enzimático (ERT– por sus siglas en inglés), diecisiete de 32 pacientes (17 de 32, 53%) que recibieron taliglucerasa alfa cada dos semanas desarrollaron ADA después del tratamiento (definida como ADA positiva en uno o más puntos del tiempo después del tratamiento). Dos pacientes adicionales fueron positivos para ADA al inicio del estudio, uno fue retirado después de desarrollar reacción alérgica con la primera dosis de taliglucerasa alfa y el segundo paciente se volvió negativo para ADA a los 21 meses del tratamiento y permaneció negativo a partir de entonces al continuar con el tratamiento. En los pacientes pediátricos no tratados previamente con ERT, 2 de 11 (18%) pacientes desarrollaron ADA. Un paciente pediátrico no tratado previamente con ERT fue positivo para ADA al inicio del estudio, pero se volvió negativo para ADA después del tratamiento con taliglucerasa alfa. En un estudio con pacientes adultos y pediátricos tratados previamente con ERT, (N=31; 26 pacientes adultos y 5 pacientes pediátricos) 5 pacientes adultos (16% de todos los pacientes) que fueron cambiados de tratamiento con imiglucerasa a tratamiento con taliglucerasa una vez cada dos semanas desarrollaron ADA después del cambio. Ninguno de los pacientes pediátricos tratados previamente con ERT desarrolló ADA después de cambiar del tratamiento con imiglucerasa al tratamiento con taliglucerasa alfa. En la población tratada previamente con ERT, dos pacientes adultos y dos pacientes pediátricos que cambiaron de imiglucerasa fueron positivos para ADA al inicio, pero negativos después del tratamiento con taliglucerasa alfa. Posteriormente, uno de estos adultos, tratados previamente con ERT, se volvió positivo para ADA después del tratamiento continuo. Actualmente no es clara la relevancia de los ADA para los eventos adversos.

Utilizando ensayos de anticuerpos neutralizantes de sensibilidad limitada, se determinó que los siguientes pacientes fueron positivos para la actividad neutralizante en un ensayo *in vitro*.

- Tres pacientes adultos no tratados previamente (un paciente inicialmente dio positivo a los 18 meses, uno a los 21 meses y uno a los 42 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa).
- un paciente adulto cambiado desde imiglucerasa (inicialmente dio positivo a los 9 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa)
- un paciente pediátrico no tratado previamente (inicialmente dio positivo a los 36 meses de tratamiento con taliglucerasa alfa)

Se desconoce la importancia de estos hallazgos en este momento.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son muy dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo y pueden ser influidos por varios factores como: metodología del ensayo, manejo de las muestras, tiempo de toma de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, podría ser engañosa la comparación de la incidencia de anticuerpos para taliglucerasa alfa con la incidencia de anticuerpos para otros productos.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Intravenosa

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con taliglucerasa alfa debe supervisarse por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con la enfermedad de Gaucher. La administración domiciliaria bajo supervisión de un profesional de la salud puede considerarse únicamente en los pacientes que han tolerado las infusiones.

Posología

Debido a la heterogeneidad y a la naturaleza multisistémica de la enfermedad de Gaucher, los ajustes de la dosis deben realizarse teniendo en cuenta las características de cada persona. Las necesidades de la dosis pueden aumentar o disminuir, con base en la obtención de las metas terapéuticas determinadas mediante evaluaciones regulares completas de las manifestaciones clínicas del paciente.

Pacientes adultos

Dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante, las dosis iniciales de taliglucerasa alfa en pacientes adultos varían entre 30 unidades/kg a 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas. Los estudios clínicos han evaluado la mediana de los rangos de dosis entre 9 unidades/kg a 67 unidades/kg cada dos semanas.

Si el médico lo considera apropiado, es posible realizar el cambio de una dosis estable de imiglucerasa a taliglucerasa alfa. Se recomienda que la dosis de taliglucerasa alfa se inicie a la misma dosis que se tenía con imiglucerasa.

Pacientes pediátricos

La dosis inicial de taliglucerasa alfa en pacientes pediátricos varía entre 30 unidades/kg y 60 unidades/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas, dependiendo de la evaluación clínica del médico tratante. Los estudios clínicos han evaluado dosis que varían entre 26 unidades/kg a 78 unidades/kg cada dos semanas.

Si el médico lo considera apropiado, es posible realizar el cambio de una dosis estable de imiglucerasa a taliglucerasa alfa. Se recomienda que la dosis de taliglucerasa alfa se inicie a la misma dosis que se tenía con imiglucerasa.

Método de administración

Después de la reconstitución y la dilución, la preparación se administra vía intravenosa mediante infusión durante un periodo de 60 a 120 minutos. La duración de la infusión puede ajustarse según lo tolere el paciente. Durante la administración la solución diluida debe filtrarse a través de un filtro en línea de 0.2 μ m de baja unión a proteínas. El volumen total de la solución de infusión debe administrarse durante un periodo no menor de 60 minutos.

El número de frascos ampula/ampolla (vial) de taliglucerasa alfa necesarios para el paciente a la dosis recomendada se reconstituyen en agua estéril para inyección según las instrucciones. El medicamento reconstituido se combina y el volumen de la infusión se ajusta con solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%) para un volumen total de 100 a 200 mL. Esto debe considerarse cuando sea administrado a pacientes con dieta controlada de sodio.

Cada frasco ampula/ampolla (vial) de taliglucerasa alfa es para un solo uso en un paciente.

Insuficiencia Renal o Hepática

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No se han llevado a cabo estudios de taliglucerasa alfa en pacientes con enfermedad de Gaucher con disfunción renal o hepática.

Ancianos (>65 años)

Durante los estudios clínicos, 8 pacientes de 65 años de edad o mayores fueron tratados con taliglucerasa alfa. Este conjunto de datos limitados no indicó la necesidad de ajuste de la dosis en este grupo etario.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N70

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 7.0 del plan de gestión de riesgos-PGR, se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido la Sala. De ser aprobada su renovación, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1 SPRAVATO

Radicado : 20201114720
Fecha : 06/07/2020
Interesado : Janssen Cilag S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de octubre de 2020 al interesado Janssen Cilag S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Spravato (esketamina) (Actas No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5 y 11 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.9).

3.7.2 ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Radicado : 20201146807
Fecha : 21/08/2020
Interesado : Bayer S.A.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de octubre de 2020 al interesado Bayer S.A. con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Ácido acetilsalicílico (Acta No. 13 de 2019 numeral 3.7.10).

3.7.3 HIDROXICLOROQUINA

Radicado: 20201127148 / 20201129336
Fecha: 24/07/2020, 28/07/2020
Interesado: Jimmy Rojas



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora evidencia científica para el uso de Hidroxicloroquina / cloroquina en pacientes con COVID-19.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo de la información allegada. Se recuerda al interesado que la Sala acepta nuevas indicaciones con base en estudios clínicos suficientes y debidamente descritos.

Adicionalmente, se remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 06 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.4.1, en el cual se presenta la recomendación de la Sala frente al uso de la hidroxicloroquina para el tratamiento de COVID-19.

Por último, en relación con el uso en indicaciones por fuera de las incluidas en el registro sanitario y la posibilidad de hacer estudios clínicos en Colombia, la Sala remite al interesado al concepto emitido en el Acta No. 16 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.7.1.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1 KOATE® D.V.I. 250 UI

Expediente : 19900493
Radicado : 20191037376 / 20191175500
Fecha : 24/08/2020
Interesado : Grupo de Apoyo a Salas de la Comisión Revisora

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII de Coagulación

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2020 numeral 3.6.1 SEMNNIMB, en cuanto a las advertencias y precauciones, reacciones adversas y dosificación.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 02 del 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, en el sentido de señalar que la información en cuanto a las advertencias y precauciones, reacciones adversas y dosificación es como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales:

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.

3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.

4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.

5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.

6. La administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. La punción percutánea con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos que incluyen el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (SIDA) y hepatitis. Obténgase atención médica inmediatamente si ocurre una herida.

Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias:

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de plasma humano incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Embarazo:

No se han llevado a cabo estudios con Koate-DVI sobre reproducción en animales. Tampoco se sabe si Koate-DVI puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada, o si puede afectar la capacidad de reproducción. Koate-DVI se debe administrar a una mujer embarazada sólo si hay verdadera necesidad.

Uso Pediátrico:

Koate-DVI no se ha estudiado en pacientes pediátricos. La versión anterior de Koate (tratado con solvente/detergente y sin tratamiento térmico, Koate-HP) ha sido utilizado extensamente en población pediátrica.

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Informes de sucesos adversos espontáneos relacionados con Koate-HP sin tratamiento térmico, y Koate-DVI para uso pediátrico estuvieron dentro de lo esperado según los informes para uso en adulto.

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0. 7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea. Dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Experiencia posterior a la comercialización:

Las reacciones que se han elegido para su inclusión debido a su gravedad, la frecuencia de los informes, la posible relación causal con Koate-DVI, o una combinación de estos factores, son:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: inhibición del factor VIII, anemia hemolítica.
- Trastornos del sistema inmune: hipersensibilidad que incluye anafilaxia, erupción cutánea, prurito.
- Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento: hemorragia posprocedimiento.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsión clónico-tónica generalizada.

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento:

Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe

Acta No. 20 de 2020 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica. Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnóstico en el título del inhibidor. Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia.

Cálculo de la dosis:

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores, y se ilustra con los siguientes ejemplos:

% de aumento de factor VIII esperado (porcentaje de lo normal) =

$$\frac{\text{no. de unidades administradas} \times 2\% / \text{UI/kg}}{\text{peso corporal (kg)}}$$

Ejemplo para un adulto de 70 kg:

$$\frac{1400 \text{ UI} \times 2\% / \text{UI/kg}}{70 \text{ kg}} = 40\%$$

Dosis requerida (UI) =

$$\frac{\text{peso corporal (kg)} \times \% \text{ aumento de factor VIII deseado (porcentaje de lo normal)}}{2\% / \text{UI/kg}}$$

Ejemplo para un niño de 15 kg:

$$\frac{15 \text{ kg} \times 100\%}{2\% / \text{UI/kg}} = 750 \text{ UI requeridas}$$

La dosis necesaria para lograr la hemostasis depende del tipo y severidad del episodio hemorrágico, de acuerdo con las siguientes guías generales:

Hemorragia leve:

Hemorragias leves superficiales o tempranas pueden responder a una dosis única de 10 UI por kg, llevando a un aumento in vivo de aproximadamente 20% en el nivel del factor VIII. En casos de hemorragias leves, no hace falta repetir la terapia a menos que haya más evidencia de hemorragia.

Hemorragia moderada:

En el caso de episodios hemorrágicos más graves (por ejemplo, hemartrosis definida, trauma conocido), el nivel del factor VIII se debe aumentar de 30%–50% administrando aproximadamente de 15 a 25 UI por kg. Si se requiere una terapia adicional, se pueden administrar dosis repetidas de 10 a 15 UI por kg cada 8 a 12 horas.



Hemorragia severa:

En pacientes con hemorragias graves que ponen en peligro la vida, o hemorragias en áreas vitales (sistema nervioso central, espacio retrofaríngeo y espacio retroperitoneal, vaina iliopsoas), puede ser necesario elevar el nivel del factor VIII de 80%–100% del normal para lograr la hemostasis.

Esto puede lograrse en la mayoría de pacientes con una dosis inicial de factor VIII antihemofílico (humano), Koate®-DVI de 40–50 UI por kg y una dosis de mantenimiento de 20–25 UI por kg cada 8–12 horas. En procedimientos quirúrgicos importantes se deben medir los niveles de factor VIII a lo largo de todo el curso perioperatorio para asegurarse de proporcionar una terapia de sustitución adecuada.

Cirugía:

En procedimientos quirúrgicos importantes se debe elevar el nivel de factor VIII aproximadamente un 100% administrando una dosis preoperatoria de 50 UI/kg. Se debe medir el nivel de factor VIII para asegurarse de que se obtuvo el nivel esperado, antes de que el paciente se someta a la cirugía. Con el objeto de mantener niveles hemostáticos, es posible que sea necesario repetir las infusiones, inicialmente de cada 6 a 12 horas durante un total de 10 a 14 días, hasta que concluya la curación. La intensidad requerida de la terapia de sustitución con factor VIII depende del tipo de cirugía y del régimen posoperatorio empleado. En el caso de procedimientos quirúrgicos de menor importancia, un programa de tratamiento menos intensivo puede proporcionar la hemostasis adecuada.

Profilaxis:

Para la profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal en intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas.

3.8.2. LEDAGA®

Expediente : 20167517
Radicado : 20191149198 / 20201143377
Fecha : 18/08/2020
Interesado : Aristizábal y Jiménez Abogados

Composición:

Cada gramo de gel contiene clorhidrato de clormetina (mecloretamina) equivalente a 160 microgramos de clormetina

Forma farmacéutica: Gel

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 15 del 2019 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, respecto a la no inclusión en el listado de vitales no disponibles:

- ¿Cuáles son las alternativas terapéuticas actualmente existentes, con seguridad y eficacia demostrada en Colombia para el tratamiento de: ¿Linfoma Cutánea de

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Células T de tipo Micosis Fungoide en estadio temprano I o IIA? El interesado solicita se informe los datos (número de Acta, y numeral) del Concepto a través del cual la Comisión Revisora aprobó dicha indicación para las alternativas terapéuticas existentes.

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que para la micosis fungoide en estadio temprano I o IIA, de acuerdo con su propia información presentada en el radicado 20191149198 y de acuerdo con el estado del arte, las alternativas terapéuticas para la patología en cuestión son los corticoides tópicos, PUVA, UVB, entre otros. Los estudios clínicos presentados para el trámite de este producto, incluyeron pacientes que habían recibido por lo menos una terapia previa, tales como corticoides, PUVA, UVB, bexaroteno, cuyos resultados permitieron que la Sala aprobara la indicación en ese sentido. En Colombia existen actualmente preparados de corticosteroides aprobados que son útiles para la micosis fungoide en esos estadios, así como también se encuentran disponibles las fototerapias PUVA, UVB, en consecuencia, la Sala ratifica la indicación aprobada y la negación en la inclusión en el listado de medicamentos vitales no disponibles, en el concepto del Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1, teniendo en cuenta que existen múltiples alternativas comercialmente disponibles en el país para el manejo de los diferentes estadios de esta enfermedad.

3.8.3. PRIORIX VACUNA INYECTABLE

Expediente : 227593
Radicado : 20181243209 / 20201076998
Fecha : 23/04/2020
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial reconstituido (1 dosis por 0.5 mL) contiene virus vivos atenuados antisarampión (cepa Swthwarz) mayor o igual que $10^{3.0}$ CCID50, virus vivos atenuados antiparotiditis (cepa RIT 4385) mayor o igual que $10^{3.7}$ CCID50, virus vivos atenuado antirubeola (cepa Wistar RA27/3) mayor o igual que $10^{3.0}$ CCID50.

Solicitud: El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 numeral 3.6.25 SEMNNIMB, por el cual se recomendó aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, en cuanto a la forma farmacéutica y contraindicaciones. Lo anterior, de acuerdo con la solicitud allegada por el interesado mediante radicado No. 20201076998 del 23/04/2020

CONCEPTO: Revisada la documentación, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 16 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.25, en el sentido de indicar que la forma farmacéutica y contraindicaciones del producto es como aparece a continuación y no como en el acta mencionada:

Forma farmacéutica:

Polvo y solvente para solución inyectable

Contraindicaciones:

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- **Contraindicada en personas con hipersensibilidad sistémica conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna, alergia al huevo. Un historial de dermatitis por contacto con la neomicina no constituye una contraindicación.**
- **Contraindicada en personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola.**
- **Contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa, p. ej., infección por VIH sintomático.**
- **Contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.**

3.8.4 NUSINERSEN

Fecha : 11/09/2020
Interesado : Famecolombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se aclare el alcance del grupo etario de la indicación del medicamento de la referencia, que fue descrito en el Acta No. 15 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.8.8 versus la información del Acta No. 09 del 2020 SEMNNIMB en su numeral 3.7.4 para el uso del medicamento que cuenta con registro sanitario vigente.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que en relación con el grupo etario para el medicamento nusinersén, el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.7.4 ratifica lo conceptuado en el Acta No. 15 de 2019 numeral 3.8.8 en el sentido de incluir niños hasta 6 años de edad, es decir que no hayan cumplido los 7 años.

3.8.5. SPINRAZA® 12 mg/5ml SOLUCIÓN INYECTABLE (NUSINERSEN)

Interesado: Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el alcance del grupo etario en la indicación del medicamento de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los conceptos de las Actas No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.9, Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6 y Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.8, en el sentido de indicar que la indicación del producto es como aparece a continuación y no como en las Actas mencionadas:

El medicamento nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada:

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- tipo 1 (Werdning-Hoffman) en menores de 6 meses
- tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.

De la misma manera, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.8 respecto a los requerimientos allí mencionados.

3.8.6 AVSOLA™

Expediente : 20167338
Radicado : 20191146608 / 20191153056 / 20201093390
Fecha : 27/05/2020

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 15 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.1, en lo referente al nombre del producto para el cual se aprobó el plan de gestión de riesgos-PGR, siendo lo correcto como aparece a continuación y no como en el Acta mencionada:

La Sala recomienda aprobar el plan de gestión de riesgos-PGR versión 1.0 del producto AVSOLA.

Siendo las 12:20 del día 16 de octubre de 2020, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ
Miembro SEMNNIMB

ADRIANA MAGALLY MONSALVE
ARIAS
Miembro SEMNNIMB

JUDY HASLEIDY MARTINEZ MARTINEZ
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

LEIA ESTHER HIDALGO URREA
Secretaria SEMNNIMB

DIANA MILENA CALDERÓN NOREÑA
Directora Técnica de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB

Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018