



COMISIÓN REVISORA
SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS
ACTA No. 16 DE 2018
SESIÓN ORDINARIA
19, 20, 21 y 22 DE NOVIEMBRE DE 2018

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 Moléculas nuevas

3.1.2 Modificación de Indicaciones

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 Moléculas nuevas

3.2.2 Moléculas competidoras (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.3 Renovaciones

3.2.4 Modificación de indicaciones

3.2.8 Modificación de dosificación

3.3 CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.4 ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM



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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez fuentes
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
José Gilberto Orozco Díaz
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Claudia Yaneth Niño Cordero
Angélica Ginneth Fula Arguello
Johanna Andrea García Cortes
Laura Angélica Pineda Velandia
Rosana Ramírez Pedreros
Mayra Alejandra Gómez Leal
Francisco Javier Sierra Esteban

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

Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 14 de 2018 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1.1. NERLYNX® 40 MG TABLETAS

Expediente : 20150975
Radicado : 20181184997



Fecha : 11/09/2018
Interesado : Pint Pharma Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 40mg de Neratinib Maleato

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:
Nerlynx está indicado para el tratamiento adyuvante prolongado de pacientes adultos con cáncer de mama sobre expresado/ amplificado con HER2 en etapa temprana, para seguir la terapia adyuvante basada en trastuzumab

Contraindicaciones:
Ninguna

Precauciones y advertencias:
Diarrea: Maneje agresivamente la diarrea que ocurra a pesar de la profilaxis con fluidos, antidiarreicos y electrolitos adicionales según lo indicado clínicamente. Suspenda Nerlynx en pacientes con diarrea grave y/o persistente. Interrumpa permanentemente Nerlynx en pacientes que experimenten diarrea de grado 4 ó diarrea de grado ≥ 2 que ocurra después de una reducción máxima de la dosis.
• Hepatotoxicidad: Controle las pruebas de función hepática mensualmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, luego cada tres meses mientras está en el tratamiento y después como se indique clínicamente. Suspenda Nerlynx en pacientes que presenten anomalías hepáticas de Grado 3 y suspenda permanentemente Nerlynx en pacientes con anomalías hepáticas de Grado 4.
• Toxicidad embriofetal: Nerlynx puede causar daño al feto. Aconsejar a los pacientes sobre el riesgo potencial para un feto y usar anticoncepción efectiva.

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) fueron diarrea, náusea, dolor abdominal, fatiga, vómito, rash, estomatitis, disminución del apetito, espasmos musculares, dispepsia, aumento de AST o ALT, deterioro de las uñas, piel seca, distensión abdominal, pérdida de peso, e infección del tracto urinario.

Interacciones:



Agentes reductores del ácido gástrico: evite el uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas del receptor H₂. Administre Nerlynx hasta por 3 horas después de la dosificación de antiácido.

- Inhibidores de CYP3A4 fuertes o moderados: evite el uso concomitante.
- Inductores CYP3A4 fuertes o moderados: evite el uso concomitante.
- Sustratos de glicoproteína P (P-gp): controle las reacciones adversas de los agentes terapéuticos estrechos que son sustratos de P-gp cuando se usan concomitantemente con Nerlynx.

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.

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

La dosis recomendada de Nerlynx es de 240 mg (seis tabletas) administrados por vía oral una vez al día con alimentos, continuamente durante un año.

Indique a los pacientes que tomen Nerlynx aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de Nerlynx deben tragarse enteras (las tabletas no se deben masticar, triturar o partir antes de tragar).



Si un paciente omite una dosis, no reemplace la dosis olvidada, e indique al paciente que continúe Nerlynx con la siguiente dosis diaria programada.

Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

Se recomienda la modificación de la dosis de Nerlynx en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. El manejo de algunas reacciones adversas puede requerir interrupción de la dosis y/o reducción de la dosis como se muestra en las Tablas abajo. Suspenda Nerlynx en aquellos pacientes que no se recuperan al Grado 0-1 de toxicidad relacionada con el tratamiento, para toxicidades que producen un retraso en el tratamiento > 3 semanas, o para pacientes que no pueden tolerar 120 mg al día. Situaciones clínicas adicionales pueden dar como resultado ajustes de dosis según lo clínicamente indicado (por ejemplo, toxicidades intolerables, reacciones adversas de Grado 2 persistentes, etc.).

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. Per CTCAE v4.0

Modificaciones de dosis para diarrea

El manejo de la diarrea requiere el uso correcto de la medicación antidiarreica, de los cambios en la dieta y de las modificaciones de dosis de Nerlynx. Las pautas para ajustar las dosis de Nerlynx en el contexto de diarrea se muestran en la Tabla

Modificaciones de la dosis para diarrea

Gravedad de la Diarrea ¹	Acción
• Diarrea de Grado 1 [aumento de <4 deposiciones por día sobre el valor inicial] • Diarrea de grado 2 [aumento de 4 a 6 deposiciones por día sobre el valor inicial] <5 días • Diarrea de grado 3 [aumento de ≥ 7 deposiciones por día sobre el valor inicial; incontinencia; hospitalización]	• Ajuste del tratamiento antidiarreico • Modificaciones de dieta • Se debe mantener una ingesta de ~ 2 L para evitar la deshidratación • Una vez que el evento se resuelve en $\leq$ Grado 1 o en la línea base, inicie loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX.
• Cualquier grado con características complicadas² • Diarrea de grado 2 que dura cinco días o más³ • Diarrea de Grado 3 que dura más de dos días³	• Interrupción del tratamiento de NERLYNX • Modificaciones de la dieta • Se debe mantener una ingesta de ~ 2 L para evitar la deshidratación • Si la diarrea se resuelve en el Grado 0-1 en una semana o menos, reanude el tratamiento con NERLYNX con la misma dosis. • Si la diarrea se resuelve en el Grado 0-1 en más de una semana, reanude el tratamiento con NERLYNX a dosis reducidas (consulte la Tabla 2). • Una vez que el evento se resuelve en $\leq$ Grado 1 o línea base, inicie loperamida 4 mg con cada administración posterior de NERLYNX.



Diarrea de Grado 4 [Consecuencias que ponen en peligro la vida; intervención urgente indicada]	Discontinúe de manera permanente el tratamiento con NERLYNX
La diarrea se produce en el Grado 2 o superior a 120 mg por día	Discontinúe de manera permanente el tratamiento con NERLYNX

1. Per CTCAE v4.0
2. Las características complicadas incluyen deshidratación, fiebre, hipotensión, insuficiencia renal o neutropenia grado 3 o 4
3. A pesar de ser tratado con terapia médica óptima

Modificaciones de dosis para insuficiencia hepática

Reduzca la dosis inicial de NERLYNX a 80 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomiendan modificaciones de dosis para pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (Child Pugh A o B).

Modificaciones de la dosis para Hepatotoxicidad

Las pautas para ajustar la dosis de NERLYNX en caso de toxicidad hepática se muestran en la Tabla. Los pacientes que experimenten diarrea Grado 3 que requieren tratamiento con líquidos por vía intravenosa, o cualquier signo o síntoma de hepatotoxicidad, como empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, dolor o sensibilidad en el cuadrante superior derecho, fiebre, salpullido o eosinofilia, debe evaluarse para detectar cambios en las pruebas de función hepática. Durante la evaluación de la hepatotoxicidad también se debe tomar bilirrubina fraccionada y tiempo de protrombina.

Gravedad de la hepatotoxicidad ¹	Acción
---	--------



- Grado 3 ALT (>5-20x ULN) O - Grado 3 bilirrubina (>3-10x ULN)	- Mantenga NERLYNX hasta la recuperación de $\leq$ Grado 1 - Evalúe causas alternativas - Reanude NERLYNX al siguiente nivel de dosis más bajo si la recuperación a $\leq$ Grado 1 ocurre dentro de las 3 semanas. Si el Grado 3 ALT o la bilirrubina se repiten a pesar de una reducción de la dosis, discontinúe NERLYNX de manera permanentemente.
- Grado 4 ALT>20x ULN) O - Grado 4 bilirrubina (>10x ULN)	- Discontinúe NERLYNX permanentemente - Evalúe causas alternativas

Según CTCAE v4.0

Uso concomitante con agentes reductores de ácido gástrico

Inhibidores de bomba de protones (PPI): Evite el uso concomitante con Nerlynx.

Antagonistas del receptor H2: evite el uso concomitante con Nerlynx.

Antiácidos: Administre la dosis de Nerlynx por lo menos 3 horas después de los antiácidos.

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. 20181184997
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181184997

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos encuentra que la diferencia en el desenlace medido de eficacia con relación a placebo fue estrecha y la relevancia clínica de dicha diferencia no ha sido establecida en la



indicación solicitada. Adicionalmente, la Sala ve con preocupación la notoria diferencia en eventos adversos grado 3 tal como la diarrea en pacientes en estadios tempranos de la enfermedad y estado funcional ECOG 0-1.

Por lo anterior, la Sala considera que con la información aportada no se puede concluir la existencia de un balance beneficio riesgo favorable, por lo que solicita información clínica adicional que soporte la indicación solicitada.

3.1.1.2. PERAMPANEL

Expediente : 20151095
Radicado : 20181186830
Fecha : 13/09/2018
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafrancol S.A.S

Composición:

- Cada tableta contiene 2 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 4 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 6 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 8 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 10 mg de Perampanel.
- Cada tableta contiene 12 mg de Perampanel

Forma farmacéutica:

Tabletas

Indicaciones:

Tratamiento adyuvante de la crisis parcial con o sin generalización secundaria en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Tratamiento Adyuvante de las crisis tonicoclónicas generalizadas primarias en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, con epilepsia idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes componentes de la fórmula.

Precauciones y advertencias:



Ideación suicida: Se ha reportado un leve aumento en los casos de ideación y conductas suicidas con anticonvulsivantes. No se descarta la probabilidad de aumento de éste riesgo con el Perampanel. Se recomienda entonces vigilar estrechamente la aparición de signos de éstas conductas, tratarlas y consultar tempranamente si aparecen.

Reacciones cutáneas graves: entre éstas se incluyen la aparición de eosinofilia con síntomas sistémicos, que es potencialmente mortal. Se debe informar a los pacientes sobre dichos signos y síntomas, supervisarse estrechamente. Los síntomas incluyen, fiebre, erupciones asociadas, linfadenopatía, pruebas de función hepática con resultado anormales y eosinofilia. Las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como la fiebre o la linfadenopatía, se pueden presentar aún sin erupción evidente. Si se presentan, el tratamiento con Perampanel debe suspenderse inmediatamente.

Trastornos del sistema nervioso: Perampanel puede producir mareo y somnolencia y por lo tanto, se puede afectar a la capacidad para conducir y/o utilizar máquinas.

Anticonceptivos orales:

A dosis de 12 mg/día, puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona. Se recomienda entonces la utilización de métodos anticonceptivos complementarios como el DIU o el preservativo.

Caídas:

Parece que hay un incremento en el riesgo de caídas, principalmente en las personas de edad avanzada; no se conoce la causa.

Agresividad:

Se han reportado casos leves a moderados de agresividad, ira y hostilidad. De acuerdo al grado de presentación de los síntomas se debe disminuir la dosis y si son graves suspender el tratamiento.

Potencial de abuso:

En pacientes con antecedentes de abuso a sustancias, se deben vigilar la aparición de síntomas de abuso con Perampanel.

Uso concomitante con antiepilépticos inductores de CYP3A: Ver interacciones farmacológicas.

Reacciones adversas:



En los estudios fase III controlados de epilepsia de inicio parcial, las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % en todo el grupo de Perampanel y más frecuentes que con placebo) que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron el mareo y la somnolencia.

La tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 1,7 %, 4,2 % y 13,7 %, a las dosis recomendadas de 4 mg, 8 mg y 12 mg/día, respectivamente.

En el ensayo clínico fase III controlados de crisis tónico-clónicas generalizadas primarias, la tasa de suspensión debida a una reacción adversa fue del 4,9 % en los pacientes aleatorizados a recibir 8 mg de Perampanel y del 1,2 % en los pacientes aleatorizados a recibir placebo.

Interacciones:

Con otros anticonvulsivantes:

Anticonvulsivante	Influencia de AC en la concentración de Perampanel	Influencia del Perampanel en la concentración del
Carbamazepina	Reducción por un factor de 2,75	Reducción <10 %
Clobazam	Ninguna	Reducción <10 %
Clonazepam	Ninguna	Ninguna
Lamotrigina	Ninguna	Reducción <10 %
Levetiracetam	Ninguna	Ninguna
Oxcarbazepina	Reducción por un factor de 1,9	Aumento del 35 %
Fenobarbital	Ninguna	Ninguna
Fenitoína	Reducción por un factor de 1,7	Ninguna
Topiramato	Reducción del 19 %	Ninguna
Ácido valproico	Ninguna	Reducción <10 %
Zonisamida	Ninguna	Ninguna

Con depresores del sistema nervioso central se deben evitar actividades complejas y de alto riesgo, especialmente aquellas que requieren manejo y coordinación, hasta que tengan experiencia en el uso de la combinación: Hidrocodona y benzodiazepinas u otros depresores del SNC.

Inductores CYP3A4 (Moderados y Fuertes): La rifampicina y la hierba de San Juan, pueden disminuir la concentración sérica de Perampanel. Considerar aumentar la dosis inicial de Perampanel a 4 mg/día.



Anticonceptivos orales: Perampanel disminuye los niveles plasmáticos de levonorgestrel. El ABC del etinilestradiol no se modifica, pero la Cmax disminuye un 18% con las dosis de 12 mg. Entonces, la eficacia del AO puede disminuir, se recomienda entonces la utilización de métodos complementarios como el DIU o los preservativos.

Vía de administración:
Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y adolescentes:

Ajustar la dosis de acuerdo a respuesta terapéutica de cada paciente evaluando eficacia y tolerabilidad. Tomar 1 vez al día al acostarse. No fraccionar la tableta.

Crisis de inicio parcial:

Las dosis terapéuticas eficaces se obtienen, en promedio, entre 4 mg/día a 12 mg/día. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg/día, e incrementar la dosis en 2 mg, cada 1 o 2 semanas, evaluando eficacia y tolerabilidad. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Crisis tónicoclónicas generalizadas primarias:

La eficacia en las crisis tónicoclónicas generalizadas primarias generalmente se obtiene con dosis de 8 mg/día. Iniciar con dosis de 2 mg/día, aumentando la dosis en incrementos de 2 mg, cada 1 o 2 semanas de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente, hasta una dosis de mantenimiento, máximo de 8 mg/día. Pueden existir pacientes que requieran 10 mg/día o 12 mg/día.

Las dosis se deben aumentar a intervalos de 1 semana como mínimo.

Suspensión:

Se recomienda suspender el tratamiento de forma gradual para evitar las crisis por rebote.

Dosis olvidadas:

Si olvidó una sola dosis: Esperar y tomar la siguiente dosis de la forma estipulada.

Si olvidó más de una dosis:

Recomenzar el tratamiento desde el último nivel de dosis.



Mayores de 65 años:

No es necesario ajustar la dosis en esta población, sin embargo, la probabilidad de interacciones es mayor en éste grupo de edad, debido a que en ellos es más frecuente la polimedicación.

Insuficiencia renal:

No es necesario el ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal leve ($\text{CrCl} \geq 50$ mL/minuto).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl 30 to 49 mL/minuto), o grave ($\text{CrCl} < 30$ mL/minuto), o en hemodiálisis no se recomienda la administración del Perampanel.

Insuficiencia hepática:

El aumento de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada se debe basar en la respuesta clínica y en la tolerabilidad. La dosis máxima de Perampanel en insuficiencia hepática de leve a moderada es 8 mg. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Población pediátrica:

No se ha establecido todavía su seguridad y eficacia en niños menores de 12 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada considera que, tratándose de una molécula nueva, el interesado debe allegar la información preclínica para el principio activo, incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratogenicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad, entre otros. Así mismo, se solicita que la información clínica se organice para cada una de las indicaciones solicitadas justificando el uso o no de comparador activo cuando corresponda. Adicionalmente, es necesario que incluya



información suficiente de estudios clínicos a más largo plazo e información poscomercialización.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe:

- Allegar nuevamente los formatos para los estudios en ayuno y postprandial correctamente diligenciado, ya que no referencia los folios donde se encuentra la información solicitada y la información se encuentra incompleta.
- Allegar CVL o CPP proveniente de una autoridad regulatoria sanitaria contemplada en el artículo 5 de la Resolución 1124 de 2016.
- Allegar el tamaño de lote evaluado y el tamaño de lote industrial, para los estudios de ayuno y post prandial, pues en la información evidenciada en el certificado de análisis dice que es 187 unidades. Recuerde que se debe dar cumplimiento con el numeral 7.3.1 de la resolución 1124 de 2016 “Un lote de menos de 100.000 unidades puede ser aceptado si corresponde al tamaño del lote de producción propuesto, entendiendo que a futuro no será aceptada la ampliación del tamaño de lotes industriales sin el estudio in vitro y/o datos in vivo, según corresponda.
- Allegar el certificado de análisis del producto de referencia con el que se realizó el estudio, pues se anexa doble vez el del producto test.
- Especificar la relación que existe entre laboratorio Franco Colombiano y Abbott, pues en los estudios presentados el producto test aparece referenciado de Laboratorios Abbott, pero dentro del estudio se encuentra documentación (certificado de análisis del producto test) de Laboratorio Franco Colombiano.
- El interesado debe certificar que no se han producido cambios en la formulación, en el proceso de fabricación, en el sitio de fabricación del producto test con el que se realizó el estudio a la fecha, en relación con el producto que se desea registrar, que puedan alterar la absorción del fármaco.
- Allegar la formula cuali cuantitativa del producto test, relacionando la función de cada uno de los excipientes.





- Especificar para el estudio ayuno y post prandial si los voluntarios fueron reclutados la noche anterior. De no ser así, especificar cómo garantizaron el ayuno de los voluntarios.
- Explicar que efecto tiene en los resultados de los estudios en ayuno y post prandial las desviaciones de más de dos horas en la toma de la muestra, según se evidencia en la tabla 7 de cada estudio.
- Allegar para los estudios Ayuno y Post prandial el resultado $AUC_{0-\infty}$, dando cumplimiento al numeral 7.6 del anexo 1 de la resolución 1124 de 2016 y la información respecto a la potencia estadística.
- Adjuntar para los estudios de Ayuno y Post prandial la tabla de resultados indicando número de perfiles con extrapolación mayor del 20% y el porcentaje de extrapolación.
- Para el estudio postprandial, explicar por qué se excluyó el sujeto número 2 del análisis estadístico. Recuerde que se debe dar cumplimiento al numeral 7.2.3. *Exclusión de datos*, donde se especifica que la exclusión de los datos por razones estadísticas o farmacocinéticas por sí sola no es aceptable. Debe allegar los resultados completos del estudio incluyendo a este sujeto.

Adicionalmente, el interesado debe allegar un documento de Plan de Gestión de Riesgo, que registre:

- La información contenida en la sección 8 del FIE de presentación del producto.
- Todos los riesgos asociados con el principio activo y el medicamento en revisión.
- Plan de Farmacovigilancia activa y las medidas de minimización de riesgo, para los riesgos establecidos en el punto anterior.
- Reacciones adversas, interacciones, información faltante y otra información de seguridad revelante para la mitigación de riesgos asociados al consumo del producto.





3.1.1.3. XIIDRA® SOLUCIÓN DE GOTAS OFTÁLMICAS, 50 MG/ML.

Expediente : 20141523
Radicado : 20181039171 / 20181171322
Fecha : 24/08/2018
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL de solución contiene 50 mg de lifitegrast

Forma farmacéutica:
Solución para gotas oftálmicas

Indicaciones:
Tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco (EOS) en adultos.

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

Precauciones y advertencias:
Ninguna

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad

En los estudios clínicos en pacientes con enfermedad del ojo seco, 1401 sujetos recibieron por lo menos una dosis de lifitegrast (1287 recibieron lifitegrast al 5%). La mayoría de los sujetos (84%) tuvo ≤ 3 meses de exposición al tratamiento. Sin embargo, 177 sujetos se expusieron al lifitegrast durante >6 meses y 170 sujetos se expusieron al lifitegrast durante 1 año (definido como ≥ 355 días).

La incidencia de las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla se derivan de ensayos controlados con vehículo de hasta un año de duración en pacientes que recibieron Xiidra®. Las reacciones adversas oculares más comunes fueron irritación ocular (18%), dolor ocular (12%) y reacciones en el sitio de instilación (12%); la mayoría de las reacciones oculares adversas fueron leves y transitorias. La reacción adversa no ocular más común fue la disgeusia (14%).



Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación fueron observadas en estudios clínicos realizados con Xiidra®. Se clasifican por clase de sistema orgánico y de acuerdo con la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de sistema orgánico	Categoría de frecuencia	Reacciones medicamentosas adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Hipersensibilidad*
Trastornos del sistema nervioso**	Frecuente	Dolor de cabeza
Trastornos oculares**	Muy frecuente	Irritación ocular Dolor ocular
	Frecuente	Visión borrosa Prurito ocular Lagrimo aumentado
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Disgeusia
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	Muy frecuente	Reacciones en el sitio de instilación
* Incluidas reacción anafiláctica/anafilaxia, hipersensibilidad de tipo IV con dificultad respiratoria, inflamación de la lengua y asma		
** Algunos términos preferidos se combinaron para expresar conceptos médicos similares (es decir, irritación ocular e irritación en el sitio de la instilación; dolor ocular y dolor en el sitio de la instilación; prurito ocular y prurito en el sitio de la instilación; lagrimo aumentado y lagrimo en el sitio de la instilación; y dolor de cabeza y cefalea tensional).		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones adversas de hipersensibilidad posteriores a la comercialización, incluidas reacciones anafilácticas/anafilaxia, hipersensibilidad de tipo IV con dificultad respiratoria, inflamación de la lengua y asma.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Oftálmica

Dosificación y Grupo etario:



Posología

Adultos y ancianos

Instilar una gota de Xiidra® dos veces al día en cada ojo.

La eficacia y la seguridad de Xiidra® han sido establecidas en estudios doble enmascarados, controlados con vehículo, de 12 semanas de duración. Además, la seguridad de Xiidra® ha sido establecida en estudios doble enmascarados, controlados con vehículo, de 12 meses de duración.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de Xiidra® en niños y adolescentes menores de 18 años en el tratamiento de la enfermedad del ojo seco.

Método de administración

Uso oftálmico.

Deben retirarse los lentes de contacto antes de la administración de Xiidra® y pueden volverse a insertar 15 minutos después de la administración.

El recipiente de dosis única debe desecharse inmediatamente después de usarlo.

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. 2018008012 emitido mediante Acta No. 06 de 2018 numeral 3.1.1.2 con el fin de continuar con el proceso de 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 01 Fecha 01 de Marzo de 2018
- Información para prescribir versión 01 Fecha 01 de Marzo de 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora





recomienda negar el producto de la referencia, teniendo en cuenta que si bien se observa beneficio comparado con placebo al hacer el balance con respecto a los eventos adversos que son son frecuentes e importantes tales como, disminución de la agudeza visual, disgeusia e irritación la Sala encuentra que no es favorable.

3.1.1.4. SIXQUEN

Expediente : 20143889
Radicado : 20181077149 / 20181182448 / 20181185138
Fecha : 20/04/2018
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene 250mg de Ácido quenodesoxicólico

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

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



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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En dos estudios observacionales del ácido quenodesoxicólico se notificó un total de tres reacciones adversas en tres de 63 pacientes (población de seguridad). Ninguna de las tres reacciones adversas fue grave. Se produjo un caso de estreñimiento leve intermitente en un adulto y otro en un niño. Se dio un caso de reacciones adversas

hepáticas en un lactante de dos semanas diagnosticado con XCT, cuyo caso se trata en la sección siguiente.

Población pediátrica

En dos estudios observacionales del ácido quenodesoxicólico se trató con este medicamento a un total de 14 pacientes pediátricos con XCT: 1 lactante (0 a <2 años), 6 niños (2 a <12 años) y 7 adolescentes (12 a <18 años). Todos los pacientes pediátricos recibieron una dosis inicial de 15 mg/kg/día. El único lactante incluido en el estudio presentó resultados elevados en las pruebas hepáticas seis semanas después de iniciar el tratamiento. La actividad hepática del lactante se normalizó tras suspender temporalmente el tratamiento con ácido quenodesoxicólico. Se reanudó el tratamiento con ácido quenodesoxicólico y se mantuvo con una dosis inferior, de 5 mg/kg/día, sin que hubiera más complicaciones.

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

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

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Colestipol y medicamentos antiácidos

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

Colestiramina



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

Ciclosporina y sirolimus

Se ha demostrado que la ciclosporina reduce la síntesis del ácido quenodesoxicólico al inhibir la CYP27A1 y al aumentar la actividad de la HMG-CoA-reductasa. Con el sirolimus se ha observado un efecto similar sobre la CYP27A1, aunque con dosis más altas. Se debe evitar la administración simultánea de ácido quenodesoxicólico con ciclosporina o sirolimus. Si la administración de ciclosporina o sirolimus se considera necesaria, se debe vigilar estrechamente la concentración de los alcoholes biliares en suero y en orina, y se debe ajustar la dosis de ácido quenodesoxicólico de forma adecuada.

Fenobarbital

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

Anticonceptivos orales

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

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

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

Durante el inicio del tratamiento y el ajuste de dosis, se deben comprobar las concentraciones de colestanol en suero y/o de los alcoholes biliares en orina cada 3



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

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

Posología

Adultos

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

Población pediátrica (1 mes a 18 años)

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

Neonatos de menos de un mes

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de dosis.



Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica - Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008427 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.1.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181077149

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula de gelatina dura contiene 250 mg de Ácido quenodesoxicólico

Forma farmacéutica: Cápsula de gelatina dura



Indicaciones:

El ácido quenodesoxicólico está indicado para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios producidos por la deficiencia de la 27-esterol-hidroxilasa (que se manifiesta como xantomatosis cerebrotendinosa (XCT)) en niños y adolescentes de edades comprendidas desde 2 años hasta 18 años, y adultos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones especiales de empleo

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

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

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Población pediátrica

En dos estudios observacionales del ácido quenodesoxicólico se trató con este medicamento a un total de 14 pacientes pediátricos con XCT: 1 lactante (0 a < 2 años), 6 niños (2 a < 12 años) y 7 adolescentes (12 a < 18 años). Todos los pacientes pediátricos recibieron una dosis inicial de 15 mg/kg/día. El único lactante incluido en el estudio presentó resultados elevados en las pruebas hepáticas seis semanas después de iniciar el tratamiento. La actividad hepática del lactante se normalizó tras suspender temporalmente el tratamiento con ácido quenodesoxicólico. Se reanudó el tratamiento con ácido quenodesoxicólico y se mantuvo con una dosis inferior, de 5 mg/kg/día, sin que hubiera más complicaciones.

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

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

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Colestipol y medicamentos antiácidos

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

Colestiramina

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

Ciclosporina y sirolimus

Se ha demostrado que la ciclosporina reduce la síntesis del ácido quenodesoxicólico al inhibir la CYP27A1 y al aumentar la actividad de la HMG-CoA-reductasa. Con el sirolimus se ha observado un efecto similar sobre la CYP27A1, aunque con dosis más altas. Se debe evitar la administración simultánea de ácido quenodesoxicólico con ciclosporina o sirolimus. Si la administración de ciclosporina o sirolimus se considera necesaria, se debe vigilar estrechamente la concentración de los alcoholes biliares en suero y en orina, y se debe ajustar la dosis de ácido quenodesoxicólico de forma adecuada.



Fenobarbital

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

Anticonceptivos orales

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

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

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

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



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

Posología

Adultos

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

Población pediátrica (2 años a 18 años)

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

En niños menores de dos años

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de este medicamento en niños menores de dos años. Los datos sobre seguridad actualmente disponibles son limitados.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración



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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica - Uso Institucional

El inserto, se recomienda negar puesto que no se ajusta al presente concepto.

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N210, únicamente con la indicación para el tratamiento de errores congénitos en la síntesis de ácidos biliares primarios producidos por la deficiencia de la 27-esterol-hidroxilasa (que se manifiesta como xantomatosis cerebrotendinosa (XCT)) en niños y adolescentes de edades comprendidas desde 2 años hasta 18 años, y adultos.

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

3.1.1.5. SPINRAZA® 12 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20134513
Radicado : 2017141954 / 20181051413 / 20181188046
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Parexel international colombia S.A.S
Fabricante : Patheon Italia S.P.A. / Vetter Pharma-Fertigung

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

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

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

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



Precauciones y advertencias:

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

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación

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

Toxicidad renal

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

Reacciones Adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

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

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

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

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

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

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

Inmunogenicidad

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

Interacciones:

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

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



Dosificación y Grupo etario:

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta ante la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la resolución No. 2018029780 con el fin de que se apruebe la indicación solicitada mediante radicado 2017141954, el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20181051413 del 16/03/2018 para el producto de la referencia.

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

Indicación: Spinraza está indicado para iniciar tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q con escala funcional motora de Hammersmith ≥ 10 y ≤ 54 en menores de 6 años confirmado con diagnóstico genético.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente

Así mismo, la Sala considera que adicional a las precauciones y advertencias aprobadas en el Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., se debe incluir:

No esta demostrado el beneficio clínico en pacientes con:

- Deficiencia respiratoria que requieran ventilación invasiva y no invasiva por más de 6 horas al día
- Necesidad de alimentación por sonda orogastrica
- Pacientes con contracturas severas o escoliosis severa evidente a los rayos x





3.1.1.6. TRANSLARNA®

Expediente : 20142933
Radicado : 20181061596 / 20181187936
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Lloreda & Cia. S.A.
Fabricante : Almac Pharma Services Ltd.

Composición:

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

Forma farmacéutica:

Granulado para suspensión oral.

Indicaciones:

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

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

Precauciones y advertencias:

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

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

Cambios en el perfil lipídico: Puesto que se han notificados cambios en el perfil lipídico

(aumento de triglicéridos y colesterol) de algunos pacientes en ensayos clínicos, se recomienda realizar, en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido (DMDmss) que reciban atalureno, un control del colesterol total,



LDL, HDL y triglicéridos cada año, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.

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

Monitorización de la función renal

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

Interacciones potenciales con otros medicamentos

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

Aminoglucósidos

Se ha demostrado que los aminoglucósidos reducen la actividad de lectura ribosómica del atalureno in vitro. Asimismo, se encontró que el atalureno aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos. Se debe evitar la administración conjunta de esos medicamentos con atalureno. Dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual el atalureno aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos, no se recomienda el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos con atalureno. En caso de que esto sea inevitable, (por ejemplo: vancomicina para el tratamiento de SARM) se recomienda una monitorización minuciosa de la función renal.

Reacciones Adversas:

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





una dosis de 80 mg/kg/día (20, 20, 40 mg/kg; n = 60), en comparación con los pacientes tratados con placebo (n = 172).

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

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

Tabla de reacciones adversas:

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

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



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

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas (anomalías analíticas)

Lípidos séricos

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

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

Pruebas de función renal

Durante los estudios aleatorizados controlados con placebo de DMDmss se observaron ligeros aumentos en el valor medio de la creatinina sérica, BUN y



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

Interacciones:

Aminoglucósidos

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

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

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

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

Efectos de atalureno sobre la farmacocinética de otros medicamentos:

Los datos obtenidos en estudios in vitro indican que tiene el potencial de inhibir UGT1A9, el transportador de aniones orgánico 1 (OAT1), el transportador de aniones orgánico 3 (OAT3) y el polipéptido de transporte del anión orgánico 1B3 (OATP1B3). La administración conjunta de atalureno con micofenolato de mofetilo en sujetos sanos no afectó a la exposición a su metabolito activo, el ácido micofenólico (un sustrato de UGT1A9). No es necesario ajustar la dosis cuando atalureno se administra de manera conjunta con medicamentos que son sustratos de UGT1A9. Se





debe actuar con precaución cuando se administra de forma conjunta atalureno con medicamentos sustratos de OAT1 u OATP1B3 (por ejemplo, oseltamivir, aciclovir, captoprilo, furosemda, bumetanida, valsartán, pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina o pitavastatina). También se debe actuar con precaución cuando se administra de forma conjunta atalureno con sustratos de OAT3 (p. ej. ciprofloxacino), especialmente con sustratos de OAT3 con un estrecho margen terapéutico. En un estudio clínico, el grado de exposición para ciprofloxacino fue un 32 % superior en presencia de atalureno. En otro estudio clínico, el grado de exposición para adefovir fue un 60 % superior en presencia de atalureno. Se debe tener precaución cuando se administre atalureno conjuntamente con adefovir. Basándose en estudios in vitro no se espera que atalureno sea un inhibidor del transporte mediado por P-gp ni del metabolismo mediado por el citocromo P450. Del mismo modo, resulta poco probable que atalureno sea in vivo un inductor de las isoenzimas del citocromo P450.

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

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

Vía de administración: Vía oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Posología

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



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

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

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



Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal y hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta



al Auto No. 2018008426 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto e Información Para Prescribir allegados bajo radicado 20181061596

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia, puesto que la información clínica adicional anexada corresponde a estudios de seguridad, abiertos, sin grupo control de los cuales es inapropiado extraer información de eficacia. El reanálisis presentado de los dos estudios pivotaes (007 y 020) son análisis post hoc que metodológicamente deben ser considerados hipótesis a investigar más que conclusiones validas y adicionalmente no es clara la relevancia clínica de las diferencias encontradas. Tampoco se encontraron mejoras en la calidad de vida.

3.1.1.7 ILAPRAZOL

Expediente : 20151137
Radicado : 20181187635
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Laboratorio Franco-Colombiano Lafrancol S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 5mg de Ilaprazol
Cada tableta contiene 10mg de Ilaprazol
Cada tableta contiene 20 mg de Ilaprazol

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Reflujo gastroesofágico (esofagitis por reflujo erosivo, tratamiento preventivo a largo plazo de recaídas de esofagitis cicatrizada, tratamiento sintomático del reflujo





gastroesofágico), en úlcera péptica y duodenal y en combinación para erradicar el helicobacter pylori (cicatrización de la úlcera duodenal ocasionada por el helicobacter pylori, prevención de las recaídas de úlceras pépticas en los pacientes con úlceras relacionadas con helicobacter pylori.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes.

Embarazo, lactancia. Descartar patología de origen maligno.

Precauciones y advertencias:

No usar en pacientes menores de 18 años

Reacciones adversas:

Náuseas, Dolor abdominal, Estreñimiento, Diarrea, Mareos, Boca seca, Fatiga, Flatulencia, Dolor de cabeza.

Interacciones:

Metrotexato Midazolam Alprazolam Azitromicina Ketoconazole

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pacientes mayores de 18 años, de 5 a 20 mg al día

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181187635

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada considera que, tratándose de una molécula nueva, el interesado debe allegar la información preclínica suficiente para el principio activo, incluyendo toxicidad aguda, subaguda y crónica, teratogenicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad,



entre otros. Así mismo, se solicita se allegue la información clínica de forma suficiente y organizada. Adicionalmente, es necesario que incluya información poscomercialización.

Así mismo, la Sala considera que adicional a lo anterior debe traer estudios de bioequivalencia con el producto innovador.

Finalmente, allegar un documento de Plan de Gestión de Riesgo, que registre:

- La información contenida en la sección 8 del FIE de presentación del producto.
- Todos los riesgos asociados con el principio activo y el medicamento en revisión.
- Plan de Farmacovigilancia activa y las medidas de minimización de riesgo, para los riesgos establecidos en el punto anterior.
- Reacciones adversas, interacciones, información faltante y otra información de seguridad revelante para la mitigación de riesgos asociados al consumo del producto.

3.1.2. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.1.2.1 OPSUMIT®

Expediente : 20073590
Radicado : 20181166491
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 10mg de Macitentan

Forma farmacéutica:
Recubierta contiene

Indicaciones:



Para el tratamiento a largo plazo de hipertensión arterial pulmonar (HAP), como monoterapia o en combinación para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con HAP sintomática clase funcional II a III de la OMS, idiopática o hereditaria, y HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardíaca.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a macitentan o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo. Mujeres en edad potencial de embarazo que no estén usando un método eficaz de contracepción. Antes de iniciar el tratamiento, se debe observar la elevación de las aminotransferasas hepáticas, por ejemplo, aspartato amino-transferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) en más de tres veces el nivel superior normal. Precauciones y advertencias: función hepática: las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (ast, alt) han sido asociadas con HAP y con otros antagonistas de los receptores de endotelina (eras). No se debe iniciar opsumit® en pacientes con transaminasas elevadas ($> 3 \times \text{LSN}$) en la línea basal. Debido a la falta de datos, el tratamiento con opsumit® no puede ser recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Los valores de las enzimas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y la prueba debe repetirse según criterio clínico. Si se producen, inexplicables elevaciones de aminotransferasas clínicamente relevantes y persistentes, o si las elevaciones van acompañadas de un aumento de la bilirrubina $> 2 \times \text{lsn}$, o por síntomas clínicos de lesión hepática, se debe suspender opsumit®. El reinicio de tratamiento puede ser considerado después del regreso de los niveles de las enzimas hepáticas dentro del rango normal en pacientes que no han experimentado síntomas clínicos de daño hepático. Se recomienda consultar un hepatólogo. Concentración de hemoglobina: al igual que con otras eras, el tratamiento con opsumit® puede estar asociado con una disminución de la concentración de hemoglobina. En los estudios controlados con placebo, las disminuciones relacionadas con macitentan en la concentración de hemoglobina se produjeron temprano y los niveles se mantuvieron estables durante el tratamiento crónico. Se han reportado con opsumit® y otras eras casos de anemia que requerían transfusiones sanguíneas. No se recomienda el inicio de opsumit en pacientes con anemia severa antes del tratamiento. Se recomienda que las concentraciones de hemoglobina sean medidas antes de la iniciación del tratamiento y de las pruebas repetidas durante el tratamiento como se indica clínicamente. Enfermedad pulmonar veno- oclusiva (EPVO): se han reportado casos de edema pulmonar con vasodilatadores (principalmente prostaciclina) cuando se utilizan en pacientes con enfermedad pulmonar veno-oclusiva. En consecuencia, si se presentan signos de edema pulmonar cuando se administra opsumit® en pacientes con HAP, se debe considerar la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar asociada. Función renal: los





pacientes con insuficiencia renal moderada o severa pueden correr un mayor riesgo de sufrir una caída en la presión arterial y anemia durante el tratamiento con opsumit®. Por lo tanto, debe considerarse el control de la presión arterial y de la hemoglobina. No hay experiencia con el uso de opsumit® en pacientes con insuficiencia renal grave o aquellos sometidos a diálisis; por lo tanto, el uso de opsumit® no se recomienda en estos pacientes. Hipertensión arterial pulmonar en pacientes con infección por VIH, drogas y toxinas: existe una experiencia limitada del uso de opsumit® en pacientes con HAP asociada a infección por el VIH, los medicamentos y toxinas. Fertilidad masculina: se observó el desarrollo de atrofia tubular testicular en los machos después del tratamiento de por vida con macitentan en ratas. La relevancia de este hallazgo para los humanos es desconocido. Uso concomitante con otros medicamentos -excipientes: opsumit® contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de LAPP-lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar opsumit. Embarazo y período de lactancia: opsumit está contraindicado durante el embarazo. Hay datos muy limitados (casos únicos) relativos al uso de opsumit en embarazadas. El riesgo potencial en humanos aún se desconoce. Los estudios experimentales realizados en animales han mostrado teratogenicidad. Debe advertirse a las mujeres que reciben tratamiento con opsumit la existencia de riesgo de daño al feto.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones.
- Inserto versión 26 Junio 2018
- Información versión 26 Junio 2018

Nuevas indicaciones:

Para el tratamiento a largo plazo de hipertensión arterial pulmonar (HAP), como monoterapia o en combinación para reducir la progresión de la enfermedad en pacientes diagnosticados con HAP sintomática clase funcional II a III de la OMS, idiopática o hereditaria, y HAP asociada con enfermedad del tejido conectivo o enfermedad congénita cardíaca.

Macitentan está indicado para el tratamiento de adultos con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) no operable (Grupo 4 de la OMS) para mejorar la capacidad de realizar ejercicio y la resistencia vascular pulmonar (RVP).





Macitentan se puede usar como monoterapia o en combinación con inhibidores de PDE-5 o prostanoides inhalados/orales.

Nuevas contraindicaciones:

Macitentan está contraindicado en mujeres embarazadas o en quienes pueden quedar embarazadas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos fase III con comparador activo dado que existen alternativas disponibles en el mercado. La información anexada corresponde a estudios clínicos sin comprador activo donde se ven mayores eventos adversos tales como edema y anemia en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo placebo.

3.1.2.2 XALKORI® 200MG CAPSULAS XALKORI® 250 MG CÁPSULAS

Expediente : 20083808 / 20091271
Radicado : 20181167622 / 20181167625
Fecha : 21/08/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada capsula dura contiene 250mg de Crizotinib

Cada capsula dura contiene 200mg de Crizotinib

Forma farmacéutica:

Cápsula dura

Indicaciones:

Crizotinib está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado con estado funcional ECOG 0-2, metastásico ALK (+) (quinasa del linfoma anaplásico).

Contraindicaciones:

Falla cardíaca



En los estudios clínicos con crizotinib y durante la vigilancia posterior a la comercialización, se reportaron reacciones adversas de falla cardíaca graves, potencialmente mortales, o fatales.

Los pacientes que reciben crizotinib con o sin trastornos cardíacos preexistentes, deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (disnea, edema, aumento rápido de peso por retención de líquidos). Si se observan dichos síntomas se debe considerar interrupción de la dosificación, reducción de la dosis o la discontinuación.

Adicionalmente, en la información para prescribir en el ítem de efectos no deseados se debe mantener "ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 54 (31%) y 26 (15%) de los pacientes tratados con crizotinib en el estudio de asignación aleatoria fase 3 1007, respectivamente. Ocurrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador y que resultaron en interrupción permanente en 11 (6%) de los pacientes con crizotinib.

Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 14 (12%) pacientes y en 6 (5%) pacientes en el estudio 1001, respectivamente. Ocurrieron eventos adversos relacionados con el tratamiento evaluados por el investigador y que resultaron en interrupción permanente en 3 (3%) pacientes en el estudio 1001.

Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador en 212 (23%) pacientes y en 116 (12%) pacientes en el estudio 1005, respectivamente. Ocurrieron interrupciones y reducciones en la dosis debidas a eventos adversos relacionados con el tratamiento y evaluados por el investigador que dieron como resultado una interrupción permanente en 45 (5%) pacientes en el estudio 1005.

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

- Modificación de dosificación.
- Modificación de indicaciones.
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones





- Inserto versión CDSv23.0_23Mayo2018_v1.
- Información para prescribir versión CDSv23.0_23Mayo2018_v1.

Nueva dosificación:

Posología y Método de Administración.

Prueba de ALK y ROS1.

Para poder seleccionar a los pacientes que se pueden beneficiar de Crizotinib es necesaria la detección de NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1, debido a que estos son los únicos pacientes para los que se ha demostrado beneficio. La evaluación del NSCLC positivo para ALK o para ROS1 debe realizarse por laboratorios que han demostrado competencia en la tecnología específica que se esté utilizando. La realización inapropiada del ensayo puede conllevar a resultados de la prueba no confiables.

Modificación de la Dosis.

De acuerdo con la seguridad y tolerabilidad observadas en cada persona podría requerirse la interrupción y/o reducción de la dosis. Si es necesaria la reducción de la dosis para pacientes que tomen crizotinib 250 mg vía oral dos veces al día, la dosis deberá ser reducida como se muestra a continuación:

- Primera reducción de dosis: XALKORI 200 mg vía oral dos veces al día.
- Segunda reducción de dosis: XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.
- Suspenda permanentemente si no es tolerable la toma de XALKORI 250 mg vía oral una vez al día.

Las recomendaciones para reducción de la dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas se suministran en la Tabla 1 y en la Tabla 2. Para pacientes tratados con una dosis menor a 250 mg dos veces al día, use las recomendaciones presentes en la Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 1. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades Hematológicas ^a

Grado según CTCAE ^b	Posología de Crizotinib
Grado 3	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤ 2 , luego reiniciar a la misma pauta posológica.

Grado 4	Suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤ 2 , luego reiniciar a la siguiente dosis más baja c,d.
---------	---

- Excepto linfopenia (a menos que estén asociadas con eventos clínicos, por ejemplo infecciones oportunistas)
- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)
- En caso de recurrencia, suspender hasta que se obtenga una recuperación Grado ≤ 2 luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado 4 discontinuar permanentemente.
- Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg una vez al día, interrumpir durante la evaluación.

Tabla 2. Modificación de la Dosis de Crizotinib – Toxicidades No Hematológicas

Grado según CTCAE ^a	Posología de Crizotinib
Elevación Grado 3 o 4 de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) Grado ≤ 1 de bilirrubina total	Suspender hasta obtener una recuperación Grado ≤ 1 o igual a los valores iniciales, luego reiniciar a la siguiente dosis más baja b,c
Elevación Grado 2, 3 o 4 de ALT o AST. con elevación concurrente Grado 2, 3 o 4 de bilirrubina total (sin presencia de colestasis o hemólisis)	Interrumpir de manera permanente
Enfermedad pulmonar intersticial / Neumonitis de cualquier Grado ^d	Interrumpir de manera permanente
Prolongación de QTc Grado 3	Suspender hasta que se obtenga recuperación Grado ≤ 1 , luego reiniciar a la siguiente dosis más baja b,c
Prolongación de QTc Grado 4	Interrumpir de manera permanente

Bradicardia Grado 2, 3 ^e (Sintomática, puede ser severa e importante desde el punto de vista médico, que requiere intervención médica)	Suspender hasta recuperación a Grado ≤ 1 o hasta una frecuencia cardíaca de 60 ppm o superior. Evaluar medicación concomitante que se sabe que causa bradicardia, así como también medicamentos antihipertensivos Si se identifica y suspende el medicamento concomitante coadyuvante, o se ajusta su dosis, reanudar el tratamiento con la dosis previa después de la recuperación a Grado ≤ 1 o a una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior Si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante, o si no se suspende el tratamiento con medicamentos concomitantes coadyuvantes o se modifica la dosis, reanudar el tratamiento con la dosis reducida después de la recuperación a Grado ≤ 1 o a la frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior.
Bradicardia de Grado 4 ^{e,f} (Que amenaza la vida)	Suspender de forma permanente si no se identifica el medicamento concomitante coadyuvante Si se identifica e interrumpe el medicamento concomitante coadyuvante, o si se ajusta su dosis, entonces reanudar a 250 mg una vez al día ^c , una vez se haya dado la recuperación a Grado ≤ 1 o una frecuencia cardíaca de 60 lpm o superior, con monitoreo frecuente.

- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos de NCI.
- En caso de recurrencia, suspender hasta obtener recuperación Grado ≤ 1 , luego reiniciar a 250 mg una vez al día. En caso de una recurrencia adicional Grado



- >3, discontinuar permanentemente.
- c. Para pacientes tratados con 250 mg una vez al día o aquellos cuya dosis fue reducida a 250 mg al día, discontinuar durante la evaluación.
- d. No atribuible a la progresión NSCLC, otra enfermedad pulmonar, infección o efecto de radiación.
- e. Frecuencia cardíaca menor de 60 pulsaciones por minuto (ppm).
- f. Discontinuar de manera permanente en caso de recurrencia.

Insuficiencia Hepática: Dado que Crizotinib se metaboliza extensamente en el hígado. El tratamiento con crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Se realizó un estudio clínico en pacientes con cáncer avanzado y con distintos grados de deterioro hepático, según la clasificación del Instituto Nacional de Cancerología (NCI), que recibieron dosis múltiples de crizotinib para evaluar el efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética y la seguridad de crizotinib. No se recomienda un ajuste de dosis inicial para los pacientes con deterioro hepático leve (ya sea AST >Límite Superior Normal [LSN] y bilirrubina total $\leq$ LSN o cualquier AST y bilirrubina total >LSN pero $\leq 1,5 \times$ LSN), ya que la exposición sistémica a crizotinib fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de crizotinib de 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático moderado (cualquier AST y bilirrubina total $>1,5 \times$ LSN y $\leq 3 \times$ LSN) sea de 200 mg dos veces al día, ya que la exposición sistémica a crizotinib aumentó en comparación a la de los pacientes con función hepática normal que recibieron la misma dosis de 200 mg dos veces al día, pero fue comparable con aquella de los pacientes con función hepática normal que recibieron 250 mg dos veces al día. Se recomienda que la dosis inicial de crizotinib para pacientes con deterioro hepático severo (cualquier AST y bilirrubina total $>3 \times$ LSN) sea de 250 mg una vez al día, ya que no se han estudiado las dosis de crizotinib mayores a 250 mg una vez al día en pacientes con deterioro hepático severo, y pueden resultar en aumentos de la exposición sistémica a niveles supra terapéuticos de crizotinib.

Nuevas indicaciones:

Crizotinib está indicado para el tratamiento del Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés o CPCNP) avanzado, metastásico ALK (+) (Quinasa del Linfoma Anaplásico).

Crizotinib es indicado para el tratamiento de NSCLC avanzado, ROS1-positivo.





Nuevas precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad.

Se ha presentado hepatotoxicidad inducida por el medicamento con resultados fatales en menos del 0,1% de 1722 pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos. Las elevaciones simultáneas de la ALT y/o la AST ≥ 3 veces el LSN y de la bilirrubina total ≥ 2 veces el LSN sin elevaciones importantes de la fosfatasa alcalina ($< 2 \times$ LSN) se han reportado en menos del 1% de los pacientes tratados con crizotinib. Elevaciones Grado 3 o 4 de ALT o AST se observaron en 187 (11%) y 95 (6%) pacientes, respectivamente. Diecisiete (1%) pacientes requirieron la interrupción permanente del tratamiento asociada con elevación de las transaminasas, lo que indica que estos eventos en general fueron tratables mediante modificaciones a las dosis, como se define en la Tabla 2. Las elevaciones de las transaminasas generalmente ocurrieron dentro de los primeros 2 meses de tratamiento. Las pruebas de función hepática incluidas la ALT, AST y la bilirrubina total deben controlarse cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento, luego una vez al mes y como clínicamente sea indicado, repitiendo con mayor frecuencia las pruebas para las elevaciones Grados 2, 3 o 4. Para los pacientes que desarrollan elevaciones de las transaminasas, ver la Sección Modificación de la Dosis.

Enfermedad Pulmonar Intersticial (Neumonitis).

Se ha asociado el tratamiento con crizotinib a enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis severa, potencialmente mortal, o mortal con una frecuencia de 26 (2%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. Estos casos ocurrieron generalmente dentro de los 3 meses después de iniciado el tratamiento. Se debería vigilar los síntomas pulmonares indicadores de EPI/neumonitis en los pacientes. Deberán descartarse otras causas potenciales de EPI/neumonitis. Crizotinib debe discontinuarse permanentemente en pacientes diagnosticados con EPI/neumonitis relacionada con el tratamiento.

Neutropenia y leucopenia:

En los estudios clínicos con crizotinib se ha notificado con mucha frecuencia (12%) neutropenia de grado 3 o 4. Se ha notificado con frecuencia leucopenia de grado 3 o 4. Menos del 0,5% de los pacientes sufrió neutropenia febril en los estudios clínicos con crizotinib. Deberán realizarse hemogramas completos con fórmula leucocítica según esté clínicamente indicado y repetirse las pruebas con mayor frecuencia si se observan anomalías de grado 3 o 4 o si se produce fiebre o infección.





Perforación gastrointestinal:

En estudios clínicos con crizotinib se han notificado casos de perforación gastrointestinal. Ha habido notificaciones de casos de perforación gastrointestinal con desenlace mortal durante el uso de crizotinib tras su comercialización. Crizotinib debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de perforación gastrointestinal (por ejemplo, antecedentes de diverticulitis, metástasis del tracto gastrointestinal, empleo concomitante de otros medicamentos con riesgo conocido de perforación gastrointestinal). La administración de crizotinib debe suspenderse en pacientes que desarrollen perforación gastrointestinal. Debe informarse a los pacientes de los primeros signos de perforación intestinal y aconsejarles que consulten rápidamente en caso de que ocurran.

Efectos renales:

En los estudios clínicos con crizotinib se observó un aumento de la creatinina en sangre y una disminución del aclaramiento de creatinina en los pacientes. Se notificó insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda en pacientes tratados con crizotinib en los ensayos clínicos y durante el periodo posterior a la comercialización. También se observaron casos con desenlace mortal, casos que requirieron hemodiálisis y casos de hiperpotasemia de grado 4. Se recomienda el seguimiento de los pacientes para evaluar su función renal al inicio y durante el tratamiento con crizotinib, prestando especial atención a aquellos que tienen factores de riesgo o antecedentes de insuficiencia renal.

Efectos sobre la visión:

En todos los ensayos clínicos, la incidencia del defecto del campo visual de Grado 4 con pérdida de la visión fue del 0,2% (4/1669). La atrofia óptica y el trastorno del nervio óptico se han informado como posibles causas de pérdida de visión. En pacientes con una nueva aparición de pérdida de visión grave (mejor visión corregida menos de 20/200 en uno o ambos ojos), se debe interrumpir el tratamiento con crizotinib. Se debe llevar a cabo una evaluación oftalmológica que incluya la evaluación de la mejor agudeza visual corregida, fotografías de retina, evaluación del campo visual, tomografía de coherencia óptica (TCO) y otras evaluaciones, según proceda, para la nueva aparición de la pérdida de visión grave. No hay información suficiente para caracterizar los riesgos que conlleva la reanudación del tratamiento con crizotinib en pacientes con una pérdida de visión grave. A la hora de decidir la reanudación del tratamiento con crizotinib se debe tener en cuenta el beneficio potencial para el paciente. Se recomienda una evaluación oftalmológica si los trastornos en la visión persisten o empeoran en gravedad.





Nuevas reacciones adversas:

Efectos No deseados.

Resumen del perfil de seguridad.

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a crizotinib de 1669 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK que participaron en los Estudios 1007 o 1014 de Fase 3 o en los estudios de único grupo 1001 o 1005, y en 53 pacientes con NSCLC positivo para ROS1 que participaron en el estudio de único grupo 1001, para un total de 1722 pacientes (consultar Sección 5.1). Estos pacientes recibieron una dosis inicial oral de 250 mg dos veces al día continuamente. En el estudio 1014, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 47 semanas para pacientes en el grupo con crizotinib (N=171); la duración mediana del tratamiento fue de 23 semanas para pacientes cruzados del grupo con quimioterapia al grupo bajo tratamiento con crizotinib (N=109). En el estudio 1007, la duración mediana del tratamiento del estudio fue de 48 semanas para pacientes con crizotinib (N=172). Para los pacientes con NSCLC positivo para ALK en los estudios 1001 (N=154) y 1005 (N=1063), la duración mediana del tratamiento fue de 57 y 45 semanas, respectivamente. Para los pacientes con NSCLC positivo para ROS1 en el estudio 1001 (N=53), la duración mediana del tratamiento fue 101 semanas.

Las reacciones adversas más serias en 1772 pacientes con NSCLC avanzado, positivo para ALK o para ROS1 fueron hepatotoxicidad, EPI/neumonitis y prolongación del intervalo QT (ver Sección 4.4). Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) en pacientes con NSCLC, positivo para ALK y pacientes positivos para ROS1, fueron trastornos de la visión, náuseas, diarrea, vómito, edema, estreñimiento, transaminasas elevadas, disminución del apetito, fatiga, mareo y neuropatía.

En 1772 pacientes con NSCLC positivo para ALK o positivo para ROS1 tratados con crizotinib, todos los eventos adversos por cualquier causa asociados con interrupciones o reducciones en la dosis se dieron en 763 (44%) y 259 (15%) pacientes, respectivamente. Los eventos adversos por cualquier causa asociados con la interrupción permanente del tratamiento se dieron en 302 (18%) pacientes.





Tabla 3. Reacciones Adversas al Medicamento según SOC y Categorías de Frecuencia CIOMS Enumeradas en Orden Decreciente de Gravedad Médica dentro de cada Categoría de Frecuencia y SOC (Solamente para Pacientes con NSCLC Positivo para ALK; n=1669).*

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia ^a Leucopenia ^b		
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía ^c Mareos ^d Disgeusia		
Trastornos visuales	Trastorno de la visión ^e		
Trastornos cardíacos	Bradicardia ^f	Electrocardiograma con prolongación de QT Sincope	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Enfermedad pulmonar intersticial ^g	
Trastornos gastrointestinales	Vómito Diarrea Náuseas Estreñimiento	Esofagitis ^h Dispepsia	
Trastornos Hepatobiliares	Transaminasas elevadas ⁱ	Aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre	Falla hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupciones		
Trastornos renales y urinarios		Quiste renal ^j Aumento de creatinina en sangre ^k	

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 a <1/10	Poco común ≥ 1/1.000 a <1/100
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Edema ^l Fatiga		
Pruebas complementarias		Disminución de testosterona en sangre ^m	

* Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas a los medicamentos se basaron en 1669 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 30 de Noviembre de 2013, con la excepción del aumento de la creatinina en sangre, para la que el porcentaje se basa en 1686 pacientes con una fecha de valor de corte de los datos correspondiente a 15 de Julio de 2014.

Los términos de eventos que representan el mismo concepto o afección médicos se agruparon e informaron en conjunto como una reacción adversa única en la tabla anterior. Los términos que sí se informaron en los estudios hasta la fecha de valor de corte de los datos y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, como se enumeran a continuación.

- ^a Neutropenia (neutropenia febril, neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos).
^b Leucopenia (leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos).
^c Neuropatía (ardor, disestesia, formicación, alteración de la marcha, hiperestesia, hipostesia, hipotonía, disfunción motora, atrofia muscular, debilidad muscular, neuralgia, neuritis, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, polineuropatía, alteración sensorial, sensación de ardor en la piel).
^d Mareos (trastorno del equilibrio, mareos, vértigo postural, presíncope).
^e Trastorno de la visión (diplopía, visión de halos, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, destellos visuales, defecto del campo visual, deterioro visual, flotadores vítreos).
^f Bradicardia (bradicardia, disminución de la frecuencia cardíaca, bradicardia sinusal).
^g Enfermedad pulmonar intersticial (síndrome de dificultad respiratoria aguda, alveolitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).
^h Esofagitis (Esofagitis, úlcera esofágica).
ⁱ Elevación de transaminasas (aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de enzimas hepáticas, función hepática anormal, prueba de función hepática anormal, aumento de las transaminasas).
^j Quiste renal (absceso renal, quiste renal, hemorragia por quiste renal, infección por quiste renal).
^k Aumento de la creatinina en la sangre (aumento de la creatinina en la sangre, disminución de la depuración renal de creatinina).
^l Edema (edema facial, edema generalizado, hinchazón local, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbital).
^m Testosterona en sangre disminuida (Testosterona en sangre disminuida, Hipogonadismo, Hipogonadismo secundario).



Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

Efectos sobre la Visión.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK, los trastornos de la visión, por cualquier causa más comúnmente experimentados fueron deterioro visual, fotopsia, visión borrosa y cuerpos flotantes en el humor vítreo en 1084 (63%) de 1772 pacientes tratados con crizotinib. El 95% de estos 1084 pacientes presentaron eventos que fueron de severidad leve. La evaluación oftalmológica debe considerarse si persisten los trastornos de la visión o empeoran su severidad. Siete (0,4%) pacientes interrumpieron temporariamente el tratamiento y 2 (0,1%) pacientes tuvieron una reducción de la dosis asociada a un trastorno visual. No se produjeron interrupciones permanentes asociadas al trastorno visual en ninguno de los 1772 pacientes tratados con crizotinib.

Efectos Gastrointestinales.

Los eventos gastrointestinales por cualquier causa más comúnmente reportados fueron náuseas (57%), diarrea (54%), vómito (51%) y estreñimiento (43%). El tiempo promedio de aparición de náusea y vómito fue de 3 días. La mayoría de los eventos fueron leves a moderados en severidad y se redujo su frecuencia después de 3 semanas de tratamiento. El tratamiento sintomático debe incluir el uso de medicamentos antieméticos. En estudios clínicos, la medicación antiemética más comúnmente utilizada fue ondansetron y proclorperazina. El tiempo mediano de inicio de la diarrea y la constipación fue de 13 y 17 días respectivamente. El tratamiento sintomático para la diarrea y el estreñimiento debe incluir el uso de medicación anti diarreica y laxante estándar, respectivamente.

Efectos Sobre el Sistema Nervioso.

La neuropatía, por cualquier causa, como se define en la Tabla 3, se presentó en 435 (25%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib, y principalmente tuvo una severidad de Grado 1 o 2. También se informaron, con mucha frecuencia, mareos y disgeusia y principalmente tuvieron una severidad de Grado 1.

Bradicardia.

En ensayos clínicos de pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se presentó bradicardia, por cualquier causa en 219 (13%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib. La mayoría de los eventos tuvieron una severidad leve. Un total de 259 (16%) de 1666 pacientes con al menos 1 evaluación de signos vitales después del periodo inicial presentó pulsaciones <50 lpm. El uso de medicación concomitante asociada con bradicardia debe evaluarse cuidadosamente. Los pacientes que desarrollan bradicardia sintomática deben manejarse según lo que





se recomienda en las secciones de Modificación de la dosis y Advertencias y precauciones.

Quiste renal.

Cincuenta y dos (3%) de 1722 pacientes tratados con crizotinib presentaron quistes renales complejos por cualquier causa. No hubo reportes de análisis de orina anormales clínicamente relevantes ni de insuficiencia renal en estos casos, aunque se observó invasión quística local más allá del riñón en algunos pacientes. Debe considerarse un control periódico con imágenes y análisis de orina en pacientes que desarrollan quistes renales.

Anomalías del Laboratorio/Pruebas.

Anomalías Hematológicas de Laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a disminuciones Grado 3 o 4 en leucocitos y neutrófilos en 64 (4%) y 226 (13%) pacientes, respectivamente. Los recuentos sanguíneos completos incluidos los recuentos diferenciales de glóbulos blancos deben monitorearse como clínicamente sea indicado, con pruebas repetidas con mayor frecuencia si se observan anomalías de Grado 3 o 4 o si se presenta fiebre o infección. Para pacientes que desarrollan anomalías hematológicas de laboratorio, ver Sección Modificación de la Dosis.

Anormalidades hepáticas de laboratorio.

En estudios clínicos de crizotinib en pacientes con NSCLC avanzado positivo para ALK o positivo para ROS1, se observaron cambios a aumentos de ALT, AST, y fosfatasa alcalina de Grado 3 o 4 en 187 (11%), 95 (6%) y 33 (2%) pacientes, respectivamente. Debe controlarse a los pacientes para hepatotoxicidad y manejarse según lo que se recomienda en la sección de Advertencias y precauciones.

Anormalidades en pruebas renales de laboratorio.

Nuevas interacciones:

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inhibidores fuertes de CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Se debe evitar la utilización concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A incluidos, pero no limitados





a: atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, troleandomicina y voriconazol. El pomelo, o el jugo de pomelo, pueden también aumentar las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib.

La coadministración de crizotinib con inductores fuertes de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de crizotinib (ver sección 5.2). Deberá evitarse la utilización concurrente de inductores fuertes de CYP3A, incluidos pero no limitados a: carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina y la hierba de San Juan.

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por crizotinib.

Medicamentos que prolonguen el intervalo QT

El uso concomitante de crizotinib con medicamentos con efecto conocido de prolongación del intervalo QT o con medicamentos que puedan inducir Torsades de pointes (por ejemplo, agentes de clase IA [quinidina, disopiramida] o clase III [por ejemplo, amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida], metadona, cisaprida, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.) deberá realizarse de forma cuidadosa. En el caso de combinaciones de este tipo de medicamentos se debe realizar una monitorización del intervalo QT. Se ha notificado bradicardia durante los estudios clínicos; por tanto, debido al riesgo de una bradicardia excesiva, crizotinib debe utilizarse con precaución si se administra en combinación con otros productos bradycárdicos (por ejemplo, bloqueantes de los canales del calcio no dihidropiridínicos, como verapamilo y diltiazem, betabloqueantes, clonidina, guanfacina, digoxina, mefloquina, anticolinesterasas, pilocarpina).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos adicionales con comparador y con mayor tiempo de seguimiento, ya que lo anexado corresponde a un estudio clínico fase II, abierto.

Así mismo, el interesado debe allegar datos de la prevalencia en Colombia de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) ALK(-) ROS-1 (+) y la disponibilidad del dispositivo para hacer el diagnóstico de ROS-1 (+).





3.1.2.3 ESMYA® 5 MG COMPRIMIDOS

Expediente : 20074631
Radicado : 20181167828
Fecha : 22/08/2018
Interesado : Gedeon Richter Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta contiene 5mg de Acetato de Ulipristal

Forma farmacéutica:
Tableta

Indicaciones:
El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

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

Embarazo y lactancia. Hemorragias genitales de etiología desconocida o por motivos diferentes a los miomas uterinos. Cáncer uterino, cervical, ovárico o mamario

Precauciones y advertencias:
El acetato de ulipristal sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticuloso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar de que la paciente no está embarazada.

Anticoncepción: no se recomienda el uso simultáneo de medicamentos orales que contengan progestágenos solos, de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, ni de anticonceptivos orales combinados. Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

Insuficiencia renal: no se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de acetato de ulipristal. Dada la ausencia de estudios específicos, no se



recomienda utilizar acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Insuficiencia hepática: no se dispone de experiencia terapéutica con el acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática. Se espera que la insuficiencia hepática altere la eliminación de acetato de ulipristal, provocando una mayor exposición al fármaco. Este hecho no se considera clínicamente relevante en las pacientes con alteración leve de la función hepática, sin embargo, no se recomienda utilizar acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Uso de otros medicamentos: no se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, eritromicina, zumo de pomelo, verapamilo) o potentes (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, nefazodona, itraconazol, telitromicina, claritromicina) de la cyp3a4 y acetato de ulipristal. No se recomienda el uso simultáneo de acetato de ulipristal y de inductores potentes de la cyp3a4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, hipérico, efavirenz, nevirapina, uso prolongado de ritonavir).

Pacientes asmáticas: no se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.

Cambios en el endometrio: el acetato de ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio. Puede producirse un engrosamiento del endometrio. Si el engrosamiento endometrial persiste después de los 3 meses posteriores al cese del tratamiento y tras el regreso de las menstruaciones, puede ser necesario investigar este hecho empleando la práctica clínica habitual, a fin de excluir afecciones subyacentes. En las pacientes tratadas con acetato de ulipristal pueden observarse cambios en las características histológicas del endometrio, estos cambios son reversibles tras el cese del tratamiento. Dichos cambios histológicos se denominan "cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona" (paec, por sus siglas en inglés) y no deben confundirse con una hiperplasia endometrial. Se recomiendan únicamente dos períodos de tratamiento. Ninguno de los dos períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuarse con el tratamiento.

Patrón menstrual: debe informarse a las pacientes de que el tratamiento con acetato de ulipristal habitualmente produce una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si





persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad dentro de un plazo de 4 semanas posterior al final del tratamiento.

Fertilidad: aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, sin embargo, no se ha estudiado el nivel de fertilidad en mujeres que tomen varias dosis de acetato de ulipristal.

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

- Modificación de indicaciones.
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 3
- Información para prescribir versión 3

Nuevas indicaciones:

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio, durante un período de tratamiento, de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva que no son candidatas a cirugía.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Hemorragias genitales de etiología desconocida o por motivos diferentes a los miomas uterinos. Cáncer uterino, cervical, ovárico o mamario. Trastorno hepático subyacente.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

El acetato de ulipristal sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticuloso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar de que la paciente no está embarazada.



Si se sospecha que la paciente está embarazada antes del inicio de un nuevo período de tratamiento, debe realizársele una prueba de embarazo.

Anticoncepción

No se recomienda el uso simultáneo de medicamentos orales que contengan progestágenos solos, de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, ni de anticonceptivos orales combinados. Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

Cambios en el endometrio

El acetato de ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio: En las pacientes tratadas con acetato de ulipristal pueden observarse cambios en las características histológicas del endometrio. Estos cambios revierten tras el cese del tratamiento. Dichos cambios histológicos se denominan “cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona” (PAEC, por sus siglas en inglés) y no deben confundirse con una hiperplasia endometrial.

Además, durante el tratamiento puede producirse un engrosamiento reversible del endometrio.

En caso de tratamiento intermitente repetido, se recomienda realizar un seguimiento periódico del endometrio. Dicho seguimiento incluye la realización de una ecografía anual, tras el regreso de la menstruación durante el período sin tratamiento.

Si se observa un engrosamiento del endometrio, que persista después del regreso de las menstruaciones durante los períodos sin tratamiento o tras los 3 meses posteriores al cese de los períodos de tratamiento, y/o si se observa un patrón menstrual alterado (ver sección "Patrón menstrual", a continuación), debe realizarse una investigación, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de descartar otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).

En caso de hiperplasia (sin atipia), se recomienda llevar un seguimiento conforme a la práctica clínica habitual (por ejemplo, un control de seguimiento 3 meses después). Si hay hiperplasia atípica, ésta debe investigarse y tratarse conforme a la práctica clínica habitual.

Ninguno de los períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuarse con el tratamiento sin interrupción.



Patrón menstrual

Debe informarse a las pacientes de que el tratamiento con acetato de ulipristal habitualmente producirá una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad en un plazo de 4 semanas tras cada período de tratamiento.

Si, durante el tratamiento intermitente repetido, tras reducción inicial de las hemorragias o amenorrea, aparece un patrón menstrual alterado persistente o inesperado (por ejemplo, hemorragias intermenstruales), debe investigarse el endometrio, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de excluir otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).

El tratamiento repetido intermitente se ha estudiado con hasta un máximo de 4 períodos de tratamiento intermitentes.

Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de acetato de ulipristal. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Daño hepático

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de daño hepático e insuficiencia hepática.

Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si las transaminasas (alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)) superan 2 x LSN (de forma aislada o en combinación con bilirrubina > 2 x LSN).

Durante el tratamiento, se deben realizar pruebas de la función hepática de forma mensual durante los 2 primeros períodos de tratamiento.

Para los períodos de tratamiento adicionales, se deben realizar pruebas de la función hepática una vez antes de cada nuevo período de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado.



Si durante el tratamiento una paciente muestra signos o síntomas compatibles con daño hepático (fatiga, astenia, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, ictericia, etc.), se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a la paciente de forma inmediata, y se deben realizar pruebas de la función hepática. Las pacientes que hayan desarrollado niveles de transaminasas (ALT o AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento deben interrumpir el tratamiento y ser controladas de cerca.

Además, se deben realizar pruebas de la función hepática 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento.

Síntomas de angiodema (Frecuencia no conocida): Deje de tomar Esmya y póngase en contacto con un médico si experimenta alguno de los síntomas siguientes: Hinchazón de la cara, la lengua o la garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad respiratoria.

Uso de otros medicamentos

No se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, eritromicina, zumo de pomelo, verapamilo) o potentes (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, nefazodona, itraconazol, telitromicina, claritromicina) de la CYP3A4 y acetato de ulipristal.

No se recomienda el uso simultáneo de acetato de ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, hipérico, efavirenz, nevirapina, uso prolongado de ritonavir).

Pacientes asmáticas

No se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad del acetato de ulipristal en 1053 mujeres con miomas uterinos y tratadas con 5 mg o 10 mg de acetato de ulipristal en estudios de Fase III. El hallazgo más frecuente en los estudios clínicos fue amenorrea (79,2%), que se considera una consecuencia deseable para las pacientes. La reacción adversa más frecuente consistió en sofocos. La inmensa mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas (95,0%), no hicieron necesario interrumpir el tratamiento con el medicamento (98,0%) y remitieron espontáneamente.



Entre las 1053 mujeres mencionadas, se ha evaluado la seguridad de los períodos de tratamiento intermitentes repetidos (cada uno de ellos limitado a 3 meses) en 551 mujeres con miomas uterinos, tratadas con 5 ó 10 mg de acetato de ulipristal en dos estudios de fase III (incluidas 446 mujeres expuestas a cuatro períodos de tratamiento intermitentes, de las que 53 fueron expuestas a ocho períodos de tratamiento intermitentes); en dichos estudios se ha demostrado que el perfil de seguridad es similar al observado con un solo período de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

En base a los datos agrupados de cuatro estudios de Fase III en pacientes con miomas uterinos y tratadas durante 3 meses, se han notificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican en función de la frecuencia y de la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Al comparar períodos de tratamiento repetidos, se observó que la tasa de reacciones adversas global era más baja en los períodos de tratamiento subsiguientes que en el primer período de tratamiento, y que cada reacción adversa era menos frecuente, o bien, que permanecía dentro de la misma categoría de frecuencia (salvo por la dispepsia, que se clasificó como poco frecuente en el período 3 de tratamiento, con arreglo a su aparición en una paciente).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Engrosamiento del endometrio

En el 10-15% de las pacientes tratadas con acetato de ulipristal se observó engrosamiento del endometrio (> 16 mm, observados mediante ultrasonidos o imaginación por resonancia magnética (IRM) al final del tratamiento) finalizado el primer período de tratamiento de 3 meses de duración. En períodos de tratamiento subsiguientes, se observó engrosamiento del endometrio, pero con una frecuencia menor (4,9% y 3,5% de las pacientes finalizado el segundo y cuarto períodos de tratamiento, respectivamente). El engrosamiento del endometrio desaparece cuando se cesa el tratamiento y vuelven los ciclos menstruales.

Además, los cambios reversibles del endometrio se denominan PAEC (por sus siglas en inglés) y difieren de la hiperplasia endometrial. Si se envían especímenes de

histerectomía o de biopsia endometrial para su estudio histológico, se debe advertir al patólogo de que la paciente ha tomado acetato de ulipristal.

Sofocos

El 8,1% de las pacientes notificaron sofocos, pero en otros estudios este porcentaje varió. En el estudio controlado por comparador activo que se llevó a cabo, los porcentajes fueron del 24% (10,5% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con acetato de ulipristal, y del 60,4% (39,6% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con leuprorelina. En otro estudio, controlado por placebo, el porcentaje de sofocos fue del 1,0% con acetato de ulipristal y del 0% con el placebo.

En el primer período de tratamiento de 3 meses de duración de los dos estudios clínicos prolongados de Fase III, el porcentaje de sofocos con el acetato de ulipristal fue del 5,3% y del 5,8%, respectivamente.

Hipersensibilidad al fármaco

En el 0.4% de los pacientes de los estudios de fase III se notificaron síntomas de hipersensibilidad al fármaco, tales como edema generalizado, prurito, erupción, hinchazón facial o urticaria.

Cefalea

El 5,8% de las pacientes notificaron cefalea leve o moderada.

Quistes ováricos

Se observaron quistes ováricos funcionales durante y después del tratamiento en el 1,0% de las pacientes; en la mayoría de los casos, dichos quistes desaparecieron espontáneamente en el plazo de unas cuantas semanas.

Hemorragias uterinas

Las pacientes que tienen hemorragias menstruales abundantes a causa de los miomas uterinos presentan el riesgo de sufrir hemorragias excesivas que pueden hacer necesario intervenir quirúrgicamente. Se han notificado algunos casos durante el tratamiento con acetato de ulipristal o en los 2-3 meses posteriores al cese del tratamiento con acetato de ulipristal.

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

Nuevas indicaciones:



El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento preoperatorio, durante un período de tratamiento, de los síntomas moderados y graves de miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

El acetato de ulipristal está indicado para el tratamiento intermitente repetido de los síntomas moderados y graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva que no son candidatas a cirugía. Por máximo 4 ciclos.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Embarazo y lactancia. Hemorragias genitales de etiología desconocida o por motivos diferentes a los miomas uterinos. Cáncer uterino, cervical, ovárico o mamario. Trastorno hepático subyacente.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

El acetato de ulipristal sólo debe prescribirse tras un diagnóstico meticuloso. Antes de prescribir el tratamiento, se debe asegurar de que la paciente no está embarazada.

Si se sospecha que la paciente está embarazada antes del inicio de un nuevo período de tratamiento, debe realizársele una prueba de embarazo.

Anticoncepción

No se recomienda el uso simultáneo de medicamentos orales que contengan progestágenos solos, de dispositivos intrauterinos liberadores de progestágenos, ni de anticonceptivos orales combinados. Aunque la mayoría de las mujeres que toman una dosis terapéutica de acetato de ulipristal desarrollan anovulación, se recomienda usar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento.

Cambios en el endometrio

El acetato de ulipristal ejerce una acción farmacodinámica específica sobre el endometrio: En las pacientes tratadas con acetato de ulipristal pueden observarse cambios en las características histológicas del endometrio. Estos cambios revierten tras el cese del tratamiento. Dichos cambios histológicos se denominan “cambios endometriales asociados a moduladores del receptor de la progesterona” (PAEC, por sus siglas en inglés) y no deben confundirse con una hiperplasia endometrial.





Además, durante el tratamiento puede producirse un engrosamiento reversible del endometrio.

En caso de tratamiento intermitente repetido, se recomienda realizar un seguimiento periódico del endometrio. Dicho seguimiento incluye la realización de una ecografía anual, tras el regreso de la menstruación durante el período sin tratamiento.

Si se observa un engrosamiento del endometrio, que persista después del regreso de las menstruaciones durante los períodos sin tratamiento o tras los 3 meses posteriores al cese de los períodos de tratamiento, y/o si se observa un patrón menstrual alterado (ver sección "Patrón menstrual", a continuación), debe realizarse una investigación, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de descartar otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).

En caso de hiperplasia (sin atipia), se recomienda llevar un seguimiento conforme a la práctica clínica habitual (por ejemplo, un control de seguimiento 3 meses después). Si hay hiperplasia atípica, ésta debe investigarse y tratarse conforme a la práctica clínica habitual.

Ninguno de los períodos de tratamiento debe ser superior a 3 meses de duración, puesto que se desconoce el riesgo de efectos adversos sobre el endometrio en el caso de continuarse con el tratamiento sin interrupción.

Patrón menstrual

Debe informarse a las pacientes de que el tratamiento con acetato de ulipristal habitualmente producirá una notable reducción de las hemorragias menstruales (amenorrea) en el curso de los primeros 10 días de tratamiento. Si persisten hemorragias excesivas, las pacientes deben comunicárselo a su médico. En general, los ciclos menstruales vuelven a la normalidad en un plazo de 4 semanas tras cada período de tratamiento.

Si, durante el tratamiento intermitente repetido, tras reducción inicial de las hemorragias o amenorrea, aparece un patrón menstrual alterado persistente o inesperado (por ejemplo, hemorragias intermenstruales), debe investigarse el endometrio, incluyendo una biopsia endometrial, con el fin de excluir otras afecciones subyacentes (inclusive, un tumor endometrial).

El tratamiento repetido intermitente se ha estudiado con hasta un máximo de 4 períodos de tratamiento intermitentes.





Insuficiencia renal

No se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la eliminación de acetato de ulipristal. Dada la ausencia de estudios específicos, no se recomienda utilizar acetato de ulipristal en pacientes con insuficiencia renal grave a menos que se siga estrechamente la evolución de la paciente.

Daño hepático

Durante la experiencia poscomercialización se han notificado casos de daño hepático e insuficiencia hepática.

Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si las transaminasas (alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)) superan 2 x LSN (de forma aislada o en combinación con bilirrubina > 2 x LSN).

Durante el tratamiento, se deben realizar pruebas de la función hepática de forma mensual durante los 2 primeros períodos de tratamiento.

Para los períodos de tratamiento adicionales, se deben realizar pruebas de la función hepática una vez antes de cada nuevo período de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado.

Si durante el tratamiento una paciente muestra signos o síntomas compatibles con daño hepático (fatiga, astenia, náuseas, vómitos, dolor en hipocondrio derecho, anorexia, ictericia, etc.), se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a la paciente de forma inmediata, y se deben realizar pruebas de la función hepática. Las pacientes que hayan desarrollado niveles de transaminasas (ALT o AST) > 3 veces el límite superior de la normalidad durante el tratamiento deben interrumpir el tratamiento y ser controladas de cerca.

Además, se deben realizar pruebas de la función hepática 2-4 semanas tras la interrupción del tratamiento.

Síntomas de angiodema (Frecuencia no conocida): Deje de tomar Esmya y póngase en contacto con un médico si experimenta alguno de los síntomas siguientes: Hinchazón de la cara, la lengua o la garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad respiratoria.

Uso de otros medicamentos



No se recomienda coadministrar inhibidores moderados (por ejemplo, eritromicina, zumo de pomelo, verapamilo) o potentes (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir, nefazodona, itraconazol, telitromicina, claritromicina) de la CYP3A4 y acetato de ulipristal.

No se recomienda el uso simultáneo de acetato de ulipristal y de inductores potentes de la CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona, hipérico, efavirenz, nevirapina, uso prolongado de ritonavir).

Pacientes asmáticas

No se recomienda el uso de acetato de ulipristal en mujeres con asma grave que no esté suficientemente controlado con glucocorticoides orales.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad del acetato de ulipristal en 1053 mujeres con miomas uterinos y tratadas con 5 mg o 10 mg de acetato de ulipristal en estudios de Fase III. El hallazgo más frecuente en los estudios clínicos fue amenorrea (79,2%), que se considera una consecuencia deseable para las pacientes. La reacción adversa más frecuente consistió en sofocos. La inmensa mayoría de las reacciones adversas fueron leves o moderadas (95,0%), no hicieron necesario interrumpir el tratamiento con el medicamento (98,0%) y remitieron espontáneamente.

Entre las 1053 mujeres mencionadas, se ha evaluado la seguridad de los períodos de tratamiento intermitentes repetidos (cada uno de ellos limitado a 3 meses) en 551 mujeres con miomas uterinos, tratadas con 5 ó 10 mg de acetato de ulipristal en dos estudios de fase III (incluidas 446 mujeres expuestas a cuatro períodos de tratamiento intermitentes, de las que 53 fueron expuestas a ocho períodos de tratamiento intermitentes); en dichos estudios se ha demostrado que el perfil de seguridad es similar al observado con un solo período de tratamiento.

Tabla de reacciones adversas





Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones adversas durante el período de tratamiento 1				
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco*		
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad Trastornos emocionales		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea*	Mareos		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Epistaxis	
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal Náuseas	Sequedad de boca Estreñimiento	Dispepsia Flatulencia	
Trastornos hepatobiliares					Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	Alopecia** Piel seca Hiperhidrosis		Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor musculoesquelético	Dolor de espalda		
Trastornos renales y urinarios			Incontinencia urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea Engrosamiento del endometrio*	Sofocos* Dolor pélvico Quistes ováricos* Sensibilidad/dolor mamarios	Hemorragias uterinas* Metrorragia Exudado genital Malestar mamario	Ruptura de quistes ováricos* Inflamación mamaria	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Cansancio	Edema Astenia		
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Aumento de los niveles de colesterol en sangre Aumento de los niveles de triglicéridos en sangre		

* ver sección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"

** El término textual "pérdida ligera de pelo" fue adscrito al término "alopecia"

En base a los datos agrupados de cuatro estudios de Fase III en pacientes con miomas uterinos y tratadas durante 3 meses, se han notificado las siguientes reacciones adversas. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican en función de la frecuencia y de la clasificación de órganos y sistemas. Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencias. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Al comparar períodos de tratamiento repetidos, se observó que la tasa de reacciones adversas global era más baja en los períodos de tratamiento subsiguientes que en el primer período de tratamiento, y que cada reacción adversa era menos frecuente, o bien, que permanecía dentro de la misma categoría de frecuencia (salvo por la dispepsia, que se clasificó como poco frecuente en el período 3 de tratamiento, con arreglo a su aparición en una paciente).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Engrosamiento del endometrio

En el 10-15% de las pacientes tratadas con acetato de ulipristal se observó engrosamiento del endometrio (> 16 mm, observados mediante ultrasonidos o imaginación por resonancia magnética (IRM) al final del tratamiento) finalizado el primer período de tratamiento de 3 meses de duración. En períodos de tratamiento subsiguientes, se observó engrosamiento del endometrio, pero con una frecuencia menor (4,9% y 3,5% de las pacientes finalizado el segundo y cuarto períodos de tratamiento, respectivamente). El engrosamiento del endometrio desaparece cuando se cesa el tratamiento y vuelven los ciclos menstruales.

Además, los cambios reversibles del endometrio se denominan PAEC (por sus siglas en inglés) y difieren de la hiperplasia endometrial. Si se envían especímenes de histerectomía o de biopsia endometrial para su estudio histológico, se debe advertir al patólogo de que la paciente ha tomado acetato de ulipristal.

Sofocos

El 8,1% de las pacientes notificaron sofocos, pero en otros estudios este porcentaje varió. En el estudio controlado por comparador activo que se llevó a cabo, los porcentajes fueron del 24% (10,5% de sofocos moderados o graves)



en las pacientes tratadas con acetato de ulipristal, y del 60,4% (39,6% de sofocos moderados o graves) en las pacientes tratadas con leuprorelina. En otro estudio, controlado por placebo, el porcentaje de sofocos fue del 1,0% con acetato de ulipristal y del 0% con el placebo. En el primer período de tratamiento de 3 meses de duración de los dos estudios clínicos prolongados de Fase III, el porcentaje de sofocos con el acetato de ulipristal fue del 5,3% y del 5,8%, respectivamente.

Hipersensibilidad al fármaco

En el 0.4% de los pacientes de los estudios de fase III se notificaron síntomas de hipersensibilidad al fármaco, tales como edema generalizado, prurito, erupción, hinchazón facial o urticaria.

Cefalea

El 5,8% de las pacientes notificaron cefalea leve o moderada.

Quistes ováricos

Se observaron quistes ováricos funcionales durante y después del tratamiento en el 1,0% de las pacientes; en la mayoría de los casos, dichos quistes desaparecieron espontáneamente en el plazo de unas cuantas semanas.

Hemorragias uterinas

Las pacientes que tienen hemorragias menstruales abundantes a causa de los miomas uterinos presentan el riesgo de sufrir hemorragias excesivas que pueden hacer necesario intervenir quirúrgicamente. Se han notificado algunos casos durante el tratamiento con acetato de ulipristal o en los 2-3 meses posteriores al cese del tratamiento con acetato de ulipristal.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto debe ajustarse al presente concepto.

3.1.2.4. ON.SETRON-DENK 4 MG ODT

Expediente : 20084796
Radicado : 20181172729
Fecha : 27/08/2018
Interesado : Comerlat Pharmaceutical S.A.S.

Composición:

Cada Comprimido Orodispersable contiene 4mg de Ondansetron



Forma farmacéutica:
Comprimido

Indicaciones:

Control de las náuseas y vómito provocados por las quimio y radioterapias citotóxicas.
Prevención de náuseas y vómitos postquirúrgicos.

Contraindicaciones:

Está contraindicado el uso concomitante con apomorfina. Hipersensibilidad a cualquier componente de la preparación. Precauciones y advertencias: se han producido comunicaciones de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que han exhibido hipersensibilidad a otros antagonistas selectivos del receptor 5ht3.

Cambios en el ECG como la prolongación del intervalo QT se han observado en pacientes con ondansetron, además de torsade de pointes y un ritmo cardiaco anormal.

Ondansetron prolonga el intervalo QT de manera dosis dependiente. Además, posteriormente a la comercialización se han reportado casos de torsade de pointes en pacientes utilizando ondansetron. Se debe evitar administrar ondansetron en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetron debe ser administrado con precaución a pacientes que han o pueden desarrollar prolongación del intervalo QTC,

Incluyendo pacientes con anormalidades electrolíticas, insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias o pacientes tomando otros medicamentos que lleven a una prolongación del intervalo qt o anormalidades electrolíticas.

Se debe aconsejar a los pacientes ponerse en contacto con un profesional médico de inmediato si presentan signos y síntomas de la frecuencia cardiaca o ritmo anormal. Debe corregirse la hipokalemia e hipomagnesemia previamente a la administración de ondansetron.

Se ha descrito síndrome serotoninérgico después del uso concomitante de ondansetron y otros fármacos serotoninérgicos. Si debe administrarse tratamiento concomitante con ondansetron y otros medicamentos serotoninérgicos, se aconseja mantener al paciente bajo una apropiada observación.





Como se sabe que ondansetron aumenta el tiempo de tránsito en el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presenten signos de obstrucción intestinal subaguda después de su administración.

La formulación ondansetron contiene aspartame, por lo que debe tomarse con precaución en aquellos pacientes que padecen fenilcetonuria.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Información para prescribir versión 07.2017

Nueva dosificación:

Náuseas, arcadas y vómitos inducidos por citostáticos y radioterapia

El potencial emetógeno de los tratamientos antineoplásicos viene determinado por las dosis y las combinaciones utilizadas en la quimioterapia y radioterapia. El régimen posológico de ondansetrón se deberá elegir en función de la gravedad de la situación emetógena.

Adultos

Se recomienda administrar una dosis de 8 mg por vía oral, 1-2 horas antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia, seguida de 8 mg administrados por vía oral cada 12 horas durante un periodo máximo de 5 días.

Cuando se emplea quimioterapia altamente emetógena, se puede emplear una única dosis hasta un máximo de 24 mg de ondansetrón administrada por vía oral junto con 12 mg de dexametasona sódica fosfato por vía oral, una o dos horas antes de la quimioterapia.

Después de las primeras 24 horas, se puede continuar administrando ondansetrón por vía oral, 8 mg dos veces al día, durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

Población pediátrica (de 6 meses a 17 años de edad)

Náuseas, arcadas y vómitos inducidos por quimioterapia



La dosis se puede calcular en función del área corporal o del peso corporal (ver abajo).

En comparación con la dosificación en función del área corporal, la dosificación en función del peso corporal supone unas dosis diarias totales mayores (ver sección 5.2).

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para la prevención de náuseas, arcadas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia. Tampoco se dispone de datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón en niños para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia.

Posología en función del área corporal:

Ondansetrón debe administrarse por vía intravenosa justo antes de la quimioterapia a una dosis inicial de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe superar 8 mg.

Las dosis orales se pueden administrar 12 horas después y prolongarse durante un período de hasta 5 días (ver la Tabla 1 siguiente).

La dosis diaria total no debe superar la dosis para adultos de 32 mg.

Tabla 1:

Posología según el área corporal para quimioterapia – Niños y adolescentes mayores de 6 meses a 17 años de edad

Área corporal	Día 1 ^{a, b}	Días 2-6 ^b
< 0,6 m ²	Dosis inicial: 5 mg/m ² por vía intravenosa 12 horas después: 2 mg de ondansetrón por vía oral	Cada 12 horas: 2 mg de ondansetrón por vía oral
≥ 0,6 m ² a ≤ 1,2 m ²	Dosis inicial: 5 mg/m ² por vía intravenosa 12 horas después: 4 mg de ondansetrón por vía oral (equivalente a 1 comprimido bucodispersable de On.setron-Denk 4 mg)	Cada 12 horas: 4 mg de ondansetrón por vía oral (equivalente a 1 comprimido bucodispersable de On.setron-Denk 4 mg)

Área	Día 1 ^{a, b}	Días 2-6 ^b
------	-----------------------	-----------------------

corporal > 1,2 m²	Dosis inicial: 5 mg/m ² por vía intravenosa o 8 mg por vía intravenosa 12 horas después: 8 mg de ondansetrón por vía oral	Cada 12 horas: 8 mg de ondansetrón por vía oral
--	---	--

a) La dosis intravenosa no debe superar 8 mg.

b) La dosis diaria total no debe superar la dosis para adultos de 32 mg.

Posología en función del peso corporal:

En comparación con la dosificación en función del área corporal, la dosificación en función del peso corporal supone unas dosis diarias totales mayores (ver sección 5.2).

Ondansetrón debe administrarse por vía intravenosa justo antes de la quimioterapia a una dosis inicial de 0,15 mg/kg de peso corporal (PC). La dosis intravenosa no debe superar 8 mg. Según sea necesario pueden administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas.

Nuevas indicaciones:

Adultos

On.setron-Denk 4 mg ODT:

- Tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos inducidos por citostáticos y radioterapia.

On.setron-Denk 8 mg ODT:

- Tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos inducidos por citostáticos y radioterapia.
- Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios.

Niños y adolescentes

- Ondansetrón está indicado en el tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos inducidos por citostáticos.
- No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención y tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos postoperatorios. Se recomienda utilizar ondansetrón inyectable en el tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos postoperatorios.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:



Contraindicaciones

En base a las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con apomorfina hidrocloreto, el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina está contraindicado.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro antagonista selectivo del receptor 5-HT₃, como granisetron, dolasetron, o a alguno de los excipientes.

Adicionalmente para On.setron-Denk 4 mg ODT

No se debe utilizar en niños con un área corporal inferior a 0,6 m² o de menos de 10 kg de peso corporal.

Para la dosificación oral correcta en este grupo de pacientes se dispone de formas farmacéuticas más adecuadas de ondansetrón.

Adicionalmente para On.setron-Denk 8 mg ODT

No se debe usar en niños.

Para la dosificación oral correcta en este grupo de pacientes se dispone de formas farmacéuticas más adecuadas de ondansetrón.

Advertencias y precauciones:

También se han observado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que ya las habían presentado con otros antagonistas selectivos del 5-HT₃. Si aparecen trastornos respiratorios, estos se deberán tratar de forma sintomática y ser vigilados atentamente por el médico, ya que pueden ser síntomas iniciales de una reacción de hipersensibilidad.

En función de la dosis, ondansetrón prolonga el intervalo QT. Además, en pacientes que tomaron ondansetrón se han descrito casos de torsade de pointes durante el registro de notificaciones espontáneas postcomercialización. Se debe evitar el uso de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetrón se debe utilizar con precaución en pacientes que presentan o pueden desarrollar una prolongación del tiempo QTc. En este grupo se incluyen los pacientes con trastornos electrolíticos, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes que toman otros medicamentos que provocan una prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.



Antes de administrar ondansetrón se debe corregir una posible hipopotasemia o hipomagnesemia.

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico tras la administración concomitante de antagonista de los receptores 5-HT₃ de tratamiento antiemético, incluyendo ondansetrón, con otros medicamentos serotoninérgicos (ver sección 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir estado mental alterado (por ej. confusión, agitación, inquietud y emoción), disfunción autonómica (por ej. taquicardia, sudoración, temblores, hipertensión e hipertermia) y excitación neuromuscular (por ej. hiperreflexia, temblor). En algunos casos, el síndrome de la serotonina puede conducir a la pérdida del conocimiento, coma y a la muerte.

Para detectar la aparición de síndrome serotoninérgico, los pacientes deben ser monitorizados, especialmente con el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos. Si se presentan síntomas del síndrome de la serotonina, los pacientes deben dejar de utilizar ondansetrón e iniciar un tratamiento de soporte. Los pacientes deben ser informados del riesgo de síndrome serotoninérgico, sobre todo cuando ondansetrón se utiliza con otros fármacos serotoninérgicos.

Debido a que ondansetrón ralentiza el tránsito por el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presentan signos de obstrucción intestinal subaguda tras la administración de ondansetrón.

Después de una operación de amígdalas, el tratamiento profiláctico con ondansetrón para evitar las náuseas, arcadas y los vómitos puede enmascarar hemorragias ocultas. En consecuencia, tras la administración de ondansetrón, dichos pacientes deberán ser vigilados cuidadosamente.

Población pediátrica

Los niños y adolescentes que reciben de forma concomitante ondansetrón y quimioterapia hepatotóxica deberán vigilarse estrechamente con respecto a posibles trastornos de la función hepática.

Aspartamo

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Sorbitol

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento.



Nuevas reacciones adversas: Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Convulsiones, trastornos del movimiento (incluidas reacciones extrapiramidales, tales como reacciones distónicas, crisis agudas oculomotoras con desviación de la vista [crisis oculógiras] y discinesias que no dejaron secuelas clínicas apreciables permanentes).

Raras: Vértigo, de manera predominante durante la administración intravenosa rápida.

Se han descrito raramente casos de síndrome serotoninérgico tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir estado mental alterado (por ej. confusión, agitación, inquietud y emoción), disfunción autonómica (por ej. taquicardia, sudoración, temblores, hipertensión e hipertermia) y excitación neuromuscular (por ej. hiperreflexia, temblor). En algunos casos, el síndrome de la serotonina puede conducir a la pérdida del conocimiento, coma y a la muerte.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales transitorios (p. ej. visión borrosa), predominantemente cuando se administraba por vía intravenosa.

Muy raras: Ceguera transitoria, predominantemente cuando se administraba por vía intravenosa.

En la mayoría de los casos notificados la ceguera remitió en un plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían sido tratados con quimioterapia, inclusive cisplatino. En algunos de los casos notificados de ceguera transitoria, esta fue de origen cortical.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: Arritmia, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST en el ECG, bradicardia

Raras: Prolongación del QTc (incluido torsade de pointes).

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de calor o rubor.

Poco frecuentes: Hipotensión (caída de la presión arterial)



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares
Poco frecuentes: Aumento asintomático de los valores hepáticos.
Estas reacciones adversas se produjeron normalmente en pacientes que habían recibido quimioterapia con cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy raros: Erupción cutánea tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica

Nuevas interacciones:

Medicamentos serotoninérgicos

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos, entre los que se incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), triptanos, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), y con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (como IMAOs) y azul de metileno.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de indicaciones**
- **Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**
- **Información para prescribir versión 07.2017**

Nueva dosificación:

Náuseas, arcadas y vómitos inducidos por citostáticos y radioterapia

El potencial emetógeno de los tratamientos antineoplásicos viene determinado por las dosis y las combinaciones utilizadas en la quimioterapia y radioterapia. El régimen posológico de ondansetrón se deberá elegir en función de la gravedad de la situación emetógena.

Adultos

Se recomienda administrar una dosis de 8 mg por vía oral, 1-2 horas antes del tratamiento con quimioterapia o radioterapia, seguida de 8 mg administrados por vía oral cada 12 horas durante un periodo máximo de 5 días.

Cuando se emplea quimioterapia altamente emetógena, se puede emplear una única dosis hasta un máximo de 24 mg de ondansetrón administrada por vía oral junto con 12 mg de dexametasona sódica fosfato por vía oral, una o dos horas antes de la quimioterapia.

Después de las primeras 24 horas, se puede continuar administrando ondansetrón por vía oral, 8 mg dos veces al día, durante 5 días después de un ciclo de tratamiento.

Población pediátrica (de 6 meses a 17 años de edad)

Náuseas, arcadas y vómitos inducidos por quimioterapia

La dosis se puede calcular en función del área corporal o del peso corporal (ver abajo).

En comparación con la dosificación en función del área corporal, la dosificación en función del peso corporal supone unas dosis diarias totales mayores (ver sección 5.2).

No se dispone de datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón para la prevención de náuseas, arcadas y vómitos retardados o prolongados inducidos por quimioterapia. Tampoco se dispone de datos de ensayos clínicos controlados sobre el uso de ondansetrón en niños para el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por radioterapia.

Posología en función del área corporal:

Ondansetrón debe administrarse por vía intravenosa justo antes de la quimioterapia a una dosis inicial de 5 mg/m². La dosis intravenosa no debe superar 8 mg.

Las dosis orales se pueden administrar 12 horas después y prolongarse durante un período de hasta 5 días (ver la Tabla 1 siguiente).

La dosis diaria total no debe superar la dosis para adultos de 32 mg.

Tabla 1:

Posología según el área corporal para quimioterapia – Niños y adolescentes mayores de 6 meses a 17 años de edad

Área corporal	Día 1 ^{a, b}	Días 2-6 ^b
< 0,6 m ²	Dosis inicial: 5 mg/m ² por vía intravenosa 12 horas después: 2 mg de ondansetrón por vía oral	Cada 12 horas: 2 mg de ondansetrón por vía oral
≥ 0,6 m ² a ≤ 1,2 m ²	Dosis inicial: 5 mg/m ² por vía intravenosa 12 horas después: 4 mg de ondansetrón por vía oral (equivale a 1 comprimido bucodispersable de On.setron-Denk 4 mg)	Cada 12 horas: 4 mg de ondansetrón por vía oral (equivale a 1 comprimido bucodispersable de On.setron-Denk 4 mg)

Área corporal	Día 1 ^{a, b}	Días 2-6 ^b
> 1,2 m ²	Dosis inicial: 5 mg/m ² por vía intravenosa o 8 mg por vía intravenosa 12 horas después: 8 mg de ondansetrón por vía oral	Cada 12 horas: 8 mg de ondansetrón por vía oral

a) La dosis intravenosa no debe superar 8 mg.

b) La dosis diaria total no debe superar la dosis para adultos de 32 mg.

Posología en función del peso corporal:

En comparación con la dosificación en función del área corporal, la dosificación en función del peso corporal supone unas dosis diarias totales mayores (ver sección 5.2).

Ondansetrón debe administrarse por vía intravenosa justo antes de la quimioterapia a una dosis inicial de 0,15 mg/kg de peso corporal (PC). La dosis intravenosa no debe superar 8 mg. Según sea necesario pueden administrarse dos dosis intravenosas adicionales a intervalos de 4 horas.

Nuevas indicaciones:

Adultos

On.setron-Denk 4 mg ODT:

- Tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos inducidos por citostáticos y radioterapia.

On.setron-Denk 8 mg ODT:

- Tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos inducidos por citostáticos y radioterapia.
- Prevención de náuseas y vómitos postoperatorios.

Niños y adolescentes

- Ondansetrón está indicado en el tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos inducidos por citostáticos.
- No se han realizado estudios sobre el uso de ondansetrón administrado por vía oral en la prevención y tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos postoperatorios. Se recomienda utilizar ondansetrón inyectable en el tratamiento de náuseas, arcadas y vómitos postoperatorios.

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

En base a las notificaciones de hipotensión profunda y pérdida del conocimiento cuando se administró ondansetrón junto con apomorfina hidrocloreuro, el uso concomitante de ondansetrón y apomorfina está contraindicado.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro antagonista selectivo del receptor 5-HT₃, como granisetron, dolasetron, o a alguno de los excipientes.



Adicionalmente para On.setron-Denk 4 mg ODT

No se debe utilizar en niños con un área corporal inferior a 0,6 m² o de menos de 10 kg de peso corporal.

Para la dosificación oral correcta en este grupo de pacientes se dispone de formas farmacéuticas más adecuadas de ondansetrón.

Adicionalmente para On.setron-Denk 8 mg ODT

No se debe usar en niños.

Para la dosificación oral correcta en este grupo de pacientes se dispone de formas farmacéuticas más adecuadas de ondansetrón.

Advertencias y precauciones:

También se han observado reacciones de hipersensibilidad en pacientes que ya las habían presentado con otros antagonistas selectivos del 5-HT₃. Si aparecen trastornos respiratorios, estos se deberán tratar de forma sintomática y ser vigilados atentamente por el médico, ya que pueden ser síntomas iniciales de una reacción de hipersensibilidad.

En función de la dosis, ondansetrón prolonga el intervalo QT. Además, en pacientes que tomaron ondansetrón se han descrito casos de torsade de pointes durante el registro de notificaciones espontáneas postcomercialización. Se debe evitar el uso de ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito. Ondansetrón se debe utilizar con precaución en pacientes que presentan o pueden desarrollar una prolongación del tiempo QTc. En este grupo se incluyen los pacientes con trastornos electrolíticos, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias o pacientes que toman otros medicamentos que provocan una prolongación del intervalo QT o trastornos electrolíticos.

Antes de administrar ondansetrón se debe corregir una posible hipopotasemia o hipomagnesemia.

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico tras la administración concomitante de antagonista de los receptores 5-HT₃ de tratamiento antiemético, incluyendo ondansetrón, con otros medicamentos serotoninérgicos (ver sección 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir estado mental alterado (por ej. confusión, agitación, inquietud y emoción), disfunción autonómica (por ej. taquicardia, sudoración, temblores, hipertensión e hipertermia) y excitación neuromuscular (por ej. hiperreflexia,



temblor). En algunos casos, el síndrome de la serotonina puede conducir a la pérdida del conocimiento, coma y a la muerte.

Para detectar la aparición de síndrome serotoninérgico, los pacientes deben ser monitorizados, especialmente con el uso concomitante de ondansetrón y otros fármacos serotoninérgicos. Si se presentan síntomas del síndrome de la serotonina, los pacientes deben dejar de utilizar ondansetrón e iniciar un tratamiento de soporte. Los pacientes deben ser informados del riesgo de síndrome serotoninérgico, sobre todo cuando ondansetrón se utiliza con otros fármacos serotoninérgicos.

Debido a que ondansetrón ralentiza el tránsito por el intestino grueso, se debe vigilar a los pacientes que presentan signos de obstrucción intestinal subaguda tras la administración de ondansetrón.

Después de una operación de amígdalas, el tratamiento profiláctico con ondansetrón para evitar las náuseas, arcadas y los vómitos puede enmascarar hemorragias ocultas. En consecuencia, tras la administración de ondansetrón, dichos pacientes deberán ser vigilados cuidadosamente.

Población pediátrica

Los niños y adolescentes que reciben de forma concomitante ondansetrón y quimioterapia hepatotóxica deberán vigilarse estrechamente con respecto a posibles trastornos de la función hepática.

Aspartamo

Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina.

Sorbitol

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar/usar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Convulsiones, trastornos del movimiento (incluidas reacciones extrapiramidales, tales como reacciones distónicas, crisis agudas



oculomotoras con desviación de la vista [crisis oculógiras] y discinesias que no dejaron secuelas clínicas apreciables permanentes).

Raras: Vértigo, de manera predominante durante la administración intravenosa rápida.

Se han descrito raramente casos de síndrome serotoninérgico tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos. Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir estado mental alterado (por ej. confusión, agitación, inquietud y emoción), disfunción autonómica (por ej. taquicardia, sudoración, temblores, hipertensión e hipertermia) y excitación neuromuscular (por ej. hiperreflexia, temblor). En algunos casos, el síndrome de la serotonina puede conducir a la pérdida del conocimiento, coma y a la muerte.

Trastornos oculares

Raras: Trastornos visuales transitorios (p. ej. visión borrosa), predominantemente cuando se administraba por vía intravenosa.

Muy raras: Ceguera transitoria, predominantemente cuando se administraba por vía intravenosa.

En la mayoría de los casos notificados la ceguera remitió en un plazo de 20 minutos. La mayoría de los pacientes habían sido tratados con quimioterapia, inclusive cisplatino. En algunos de los casos notificados de ceguera transitoria, esta fue de origen cortical.

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Arritmia, dolor torácico con o sin depresión del segmento ST en el ECG, bradicardia

Raras: Prolongación del QTc (incluido torsade de pointes).

Trastornos vasculares

Frecuentes: Sensación de calor o rubor.

Poco frecuentes: Hipotensión (caída de la presión arterial)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Hipo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento.



Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes: Aumento asintomático de los valores hepáticos.

Estas reacciones adversas se produjeron normalmente en pacientes que habían recibido quimioterapia con cisplatino.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: Erupción cutánea tóxica, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica

Nuevas interacciones:

Medicamentos serotoninérgicos

Se han descrito casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de ondansetrón con otros medicamentos serotoninérgicos, entre los que se incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), triptanos, litio, sibutramina, fentanilo y sus análogos, dextrometorfano, tramadol, tapentadol, meperidina, metadona y pentazocina o Hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*), y con fármacos que afectan al metabolismo de la serotonina (como IMAOs) y azul de metileno.

3.1.2.5 PREZCOBIX TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20104155
Radicado : 20181177185
Fecha : 31/08/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 800mg de Darunavir

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Prezcobix®, una combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en adultos sin tratamiento antirretroviral



previo y adultos con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (RAMS DE DRV).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a darunavir, cobicistat o cualquiera de los excipientes.

Darunavir y cobicistat son inhibidores de la isoforma de citocromo p450 3a (cyp3a). Prezcobix® no debe administrarse en conjunto con medicamentos que sean altamente dependientes de cyp3a para su depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas aumentadas se asocian con eventos graves y/o que ponen en peligro la vida (índice terapéutico estrecho). Estos medicamentos incluyen alfuzosina, astemizol, cisaprida, colchicina (en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática), dronedarona, lovastatina, midazolam oral, pimozida, alcaloides del cornezuelo de centeno (e.g., dihidroergotamina, ergotamina, ergonovina y metilergonovina), ranolazinav, sildenafil (cuando se usa para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar), simvastatina, terfenadina, y triazolam.

La administración en conjunto de prezcobix® con inductores de cyp3a puede llevar a exposiciones más bajas de darunavir y cobicistat y a la potencial pérdida de eficacia de darunavir y posible resistencia. Los pacientes que están tomando prezcobix® no deben usar productos que contengan carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampina o hierba de san juan.

Precauciones y advertencias:

Se debe advertir a los pacientes que la terapia antirretroviral actual no cura el hiv y no se ha probado que prevenga la transmisión del hiv. Se deben continuar usando las precauciones adecuadas.

La seguridad y eficacia de prezcobix® en pacientes pediátricos no han sido establecidas. Prezcobix® no debe usarse en niños menores de 3 años de edad en vista de la toxicidad observada en ratas jóvenes con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta de 23 a 26 días de edad.

Ancianos: ya que hay disponible poca información en el uso de prezcobix® en pacientes de 65 años y mayores, se debe tener precaución con la administración de prezcobix® en pacientes ancianos, dada la mayor frecuencia de función hepática disminuida y de enfermedad concomitante u otra terapia.

Reacciones de piel severas

Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (n=3063), donde se administró darunavir en conjunto con dosis bajas de ritonavir, reacciones de piel severas, que





pueden acompañarse de fiebre y/o elevaciones de las transaminasas, se han reportado en 0.4% de los pacientes. El síndrome de stevens johnson se ha reportado rara vez ($< 0.1\%$); y durante la experiencia posterior a la comercialización necrosis epidérmica tóxica, exantema por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (dress), y pustulosis exantemática generalizada aguda se han reportado muy rara vez ($< 0.01\%$). Suspender prezcobix® inmediatamente si se desarrollan signos y síntomas de reacciones de piel severas. Esto puede incluir pero no está limitado a exantema severo o exantema acompañado de fiebre, malestar general, fatiga, dolores musculares o articulares, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y/o eosinofilia.

Ocurrió exantema (de todos los grados de severidad, independientemente de la causalidad) en 10.3% de pacientes tratados con darunavir/ritonavir. El exantema fue principalmente de leve a moderado, comúnmente ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis. La tasa de suspensión debida a exantema en pacientes usando darunavir/ritonavir fue 0.5%.

El exantema ocurrió más comúnmente en sujetos que recibieron tratamiento previo con regímenes que contenían darunavir/ritonavir + raltegravir comparados con sujetos que recibieron darunavir/ritonavir sin raltegravir o raltegravir sin darunavir/ritonavir. Sin embargo, el exantema que se consideró relacionado al fármaco ocurrió a tasas similares para los tres grupos. Estos exantemas fueron de leves a moderados en severidad y no limitaron la terapia; no hubo suspensiones debidas a exantema.

En un ensayo de brazo único que investigó 800 mg de darunavir una vez al día en combinación con 150 mg de cobicistat una vez al día y otros antirretrovirales, 15.7% de los pacientes experimentaron exantema, y 2.2% suspendió el tratamiento debido a exantema. El exantema fue principalmente de leve a moderado, comúnmente ocurrió dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y se resolvió con la continuación de la dosis.

Darunavir contiene una fracción de sulfonamida. Prezcoibix® debe usarse con precaución en pacientes con alergia a sulfonamida conocida. En los estudios clínicos con darunavir/ritonavir, la incidencia y severidad del exantema fue similar en pacientes con o sin historia de alergia a sulfonamida.

Pacientes con condiciones coexistentes:

Insuficiencia hepática:





No existen datos de farmacocinética obtenidos con prezcobix® en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, hay datos de farmacocinética para los agentes solos del prezcobix®, darunavir y cobicistat. Prezcobix® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Los datos demostraron que los parámetros de farmacocinética en estado estable de darunavir administrado en conjunto con ritonavir a dosis bajas en sujetos con insuficiencia leve y moderada fueron comparables con aquellos en sujetos sanos. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de cobicistat entre sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase b de child-pugh) y sujetos sanos. No se requiere ajuste de dosis para prezcobix® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Hepatotoxicidad:

Se ha reportado hepatitis inducida por fármaco (e.g. Hepatitis aguda, hepatitis citolítica) con darunavir/ritonavir. Durante el programa de desarrollo clínico de darunavir (n=3063), se reportó hepatitis en 0.5% de los pacientes que recibieron terapia combinada con darunavir/ritonavir. Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis b o c crónica activa, tienen un riesgo aumentado de anomalías de la función hepática incluyendo eventos adversos hepáticos severos.

Se deben realizar pruebas de laboratorio adecuadas antes de iniciar la terapia con prezcobix® y los pacientes deben ser monitoreados durante el tratamiento. Se debe considerar una mayor vigilancia de ast/alt en pacientes con hepatitis crónica, cirrosis subyacentes, o en pacientes que tengan elevaciones de transaminasas previas al tratamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con prezcobix®.

Ante la evidencia de disfunción hepática nueva o de empeoramiento de esta (incluyendo elevación clínicamente significativa de las enzimas hepáticas y/o síntomas como fatiga, anorexia, náusea, ictericia, orina oscura, sensibilidad hepática, hepatomegalia) en pacientes con prezcobix® debe considerarse inmediatamente la interrupción o suspensión del tratamiento.

Insuficiencia renal:

Ya que la depuración renal de darunavir y cobicistat es limitada, no se espera una disminución en la depuración corporal total de darunavir y cobicistat en pacientes con insuficiencia renal. Como darunavir y cobicistat se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, es poco probable que se eliminen de manera significativa mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.





Cobicistat ha demostrado disminuir la depuración de creatinina estimada debido a la inhibición de la secreción tubular de creatinina sin afectar la función renal glomerular. Un aumento en la creatinina sérica debido al efecto inhibitorio de cobicistat generalmente no excede 0.4 mg por dl de la basal. Este efecto se debe considerar cuando prezcobix® se administra en conjunto con un fármaco que tiene recomendaciones de ajuste de dosis guiado por la depuración de creatinina estimada.

Pacientes hemofílicos:

Ha habido reportes de sangrado aumentado, incluyendo hematomas de piel espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo a y b tratados con inhibidores de proteasa (pis) de hiv. En algunos pacientes se administró factor viii adicional. En más de la mitad de los casos reportados, el tratamiento con pis de hiv se continúa o reintroduce si el tratamiento fue suspendido. Se ha sugerido una relación causal, aunque el mecanismo de acción no ha sido aclarado. Por lo tanto, los pacientes hemofílicos deben de ser informados sobre la posibilidad de mayor sangrado.

Hiperglucemia:

Se han reportado la nueva aparición de diabetes mellitus, hiperglucemia, o exacerbación de diabetes mellitus existente en pacientes que reciben terapia antirretroviral, incluyendo pis de hiv. En alguno de estos pacientes la hiperglucemia fue severa y en algunos casos también asociada con cetoacidosis. Muchos pacientes tuvieron condiciones médicas confusas, algunos de los cuales necesitaron terapia con agentes que han sido asociados con el desarrollo de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Redistribución de la grasa y trastornos metabólicos:

La terapia antirretroviral combinada se ha asociado con una redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados por hiv. Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos. No se conoce por completo el mecanismo. Se ha planteado la hipótesis de una conexión entre la lipomatosis visceral y pis de hiv y lipoatrofia y nrtis. Se ha asociado un riesgo más alto de lipodistrofia con factores individuales tales como mayor edad, y con factores relacionados al fármaco como una duración mayor del tratamiento antirretroviral y trastornos metabólicos asociados. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de redistribución de la grasa. Se deben considerar las mediciones de lípidos séricos y glucosa sanguínea en ayuno. Los trastornos lipídicos deben manejarse como resulte clínicamente adecuado.



Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune:

En pacientes infectados por hiv con deficiencia inmune severa al momento de la implementación de la terapia antirretroviral combinada (cart), puede surgir una reacción inflamatoria a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y causar condiciones clínicas graves, o agravamiento de lo síntomas. Típicamente, dichas reacciones se han observado dentro de las primeras semanas o meses del inicio de la cart. Ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones por micobacterias generalizadas y/o focalizadas, y neumonía por pneumocystis jirovecii. Cualquier síntoma inflamatorio debe ser evaluado y se debe instituir el tratamiento cuando sea necesario.

También se ha reportado que ocurren trastornos autoinmunes tales como enfermedad de graves en un entorno de reconstitución inmune; sin embargo, el momento de aparición es más variable, y puede ocurrir muchos meses después de iniciar el tratamiento.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión Junio 1, 2018
- Información para prescribir Versión Junio 1, 2018

Nueva dosificación:

Dosis

Poblaciones especiales

Población pediátrica (17años de edad y menores)

En pacientes adolescentes de 12 años o mayores que pesan al menos 40 kg, la dosis recomendada es una tableta una vez al día ingerida con los alimentos. No se ha establecido la dosis de Prezcobix® en pacientes pediátricos de 3 a 11 años o con un peso menor a 40 kg. Prezcobix® no debe usarse en pacientes pediátricos menores de 3 años debido a la toxicidad observada en ratas jóvenes dosificadas con darunavir (de 20 mg/kg a 1000 mg/kg) hasta el día 23 al 26 de edad.



Nuevas indicaciones:

Prezcobix®, una combinación de dosis fija de darunavir y cobicistat, se indica en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en adultos sin tratamiento antirretroviral previo y en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y mayores con un peso corporal de al menos 40 kg) con tratamiento antirretroviral previo sin mutaciones asociadas a resistencia a darunavir (RMAs de DRV).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar estudios clínicos con mayor casuística, dado que lo allegado corresponde a un estudio clínico con tan solo 12 pacientes y se trata de una indicación para la que existen tratamientos eficaces que no tiene baja prevalencia en el grupo etario propuesto.

3.1.2.6 IMBRUVICA® CAPSULAS 140MG

Expediente : 20078755
Radicado : 20181177183
Fecha : 31/08/2018
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada capsula dura contiene 140mg de Ibrutinib

Forma farmacéutica:
Capsula dura

Indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM):
Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP):
Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de waldenström (mw):



Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con mw, en pacientes refractarios a rituximab.

Linfoma de zona marginal (Izm):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con Izm que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti cd20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (CGVHD):

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (CGVHD) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

Contraindicaciones:)

Pacientes que tiene hipersensibilidad conocida (como reacciones anafilácticas y anafilactoides) a ibrutinib o a los excipientes en su formulación.

Precauciones: los pacientes fueron excluidos de la participación en los estudios de fase 2 y 3 de este medicamento si requerían warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. No deben administrarse warfarina u otros antagonistas de la vitamina k al mismo tiempo que este medicamento. Se deben de evitar los suplementos tales como aceite de pescado y preparaciones de vitamina e. Utilizar este medicamento en pacientes que requieren otros anticoagulantes o medicamentos que inhiban la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. Los pacientes con diátesis hemorrágica congénita no han sido estudiados. Mantener la vigilancia clínica periódica de los pacientes en busca de fibrilación auricular. Los pacientes que desarrollen síntomas de arritmia (p. Ej., palpitaciones, sensación de desmayo) o disnea de reciente aparición deben evaluarse, con obtención de ecg si existe indicación clínica. En caso de fibrilación auricular persistente, considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con este medicamento y seguir los lineamientos para modificación de la dosis.

Advertencias:

Eventos relacionados con hemorragias

Se han informado eventos hemorrágicos en pacientes tratados con imbruvica?, tanto con trombocitopenia como sin ella. Entre ellos se incluyen eventos hemorrágicos menores tales como contusiones, epistaxis y petequias, así como eventos hemorrágicos mayores, algunos mortales, tales como sangrado intestinal, hemorragia intracraneal y hematuria.



Se excluyó de los estudios clínicos de fase 2 y 3 de imbruvica? A todos los pacientes que requirieran warfarina u otros antagonistas de la vitamina k. La warfarina u otros antagonistas de la vitamina k no deben administrarse en simultáneo con imbruvica?. Deben evitarse suplementos tales como el aceite de pescado y los preparados de vitamina e. La administración de imbruvica? En pacientes que necesitan otros anticoagulantes o medicamentos que inhiben la función plaquetaria puede aumentar el riesgo de hemorragia. No se han realizado estudios en pacientes con diátesis hemorrágica congénita.

La administración de imbruvica? Debe interrumpirse al menos de 3 a 7 días antes y después de una intervención quirúrgica, según el tipo de cirugía y el riesgo de hemorragia presente.

Leucostasis

Se han informado casos aislados de leucostasis en pacientes tratados con imbruvica?. Un número elevado de linfocitos en circulación ($> 400.000/\text{mcl}$) puede aumentar el riesgo. Considere interrumpir temporalmente la administración de imbruvica?. Los pacientes deben controlarse de cerca. Brinde asistencia complementaria, incluidas hidratación y leucaféresis, según se indique.

Infecciones

Se observaron infecciones (como infecciones de sepsis, bacterianas, virales o fúngicas) en pacientes tratados con imbruvica?. Algunas de estas infecciones se han asociado con la hospitalización y la muerte. A pesar de que no se ha establecido la causalidad, se han producido casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (lmp) en pacientes tratados con imbruvica?. Deben monitorizarse los síntomas de los pacientes (fiebre, escalofríos, debilidad, confusión) y aplicarse medidas terapéuticas según sea necesario.

Citopenias

Se informaron citopenias de grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento (neutropenia, trombocitopenia y anemia) en pacientes tratados con imbruvictm. Monitoree mensualmente los hemogramas.

Fibrilación auricular

Se ha informado fibrilación auricular y aleteo auricular en pacientes tratados con imbruvica?, en particular en pacientes con factores de riesgo cardíaco, infecciones agudas y antecedentes previos de fibrilación auricular. Monitoree a los pacientes de forma periódica y clínica para detectar fibrilación auricular. Se debería evaluar clínicamente y, si se indica, someter a ecg a pacientes que desarrollen síntomas



arrítmicos (p. Ej. Palpitaciones, mareos) o en quienes aparezca disnea. En el caso de fibrilación auricular persistente, considere los riesgos y beneficios del tratamiento con imbruvica? Y siga las instrucciones para la modificación de la dosis.

Segundas neoplasias primarias

Se han producido otras neoplasias, con mayor frecuencia cánceres cutáneos, en pacientes tratados con imbruvica?.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha informado síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con imbruvica?. Los pacientes en riesgo de contraer el síndrome de lisis tumoral son los que presentan una alta carga tumoral antes del tratamiento. Monitoree a los pacientes de cerca y tome las precauciones adecuadas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Inserto versión Marzo 15, 2018
- Información para prescribir versión Marzo 15, 2018

Nueva dosificación:

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP) y Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

La dosis de IMBRUVICA® recomendada para la LLC/LLCP o MW es de 420 mg (es decir, 3 cápsulas de 140mg) diarios una vez al día, hasta la progresión de la enfermedad o la no tolerancia del paciente al medicamento como monoterapia, en combinación con rituximab para MW, o en combinación con bendamustina y rituximab (BR) para LLC/LLCP. Si desea más información sobre rituximab o BR, consulte la información de prescripción local correspondiente a rituximab o bendamustina.

Nuevas indicaciones:

Linfoma de células del manto (LCM)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia previa.

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP)





IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con LLC/LLCP.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

IMBRUVICA® está indicado para el tratamiento de pacientes con MW.

Linfoma de zona marginal (LZM)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con LZM que requieren terapia sistémica y han recibido al menos una terapia previa basada en anti CD 20.

Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc)

Imbruvica® está indicado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) que han recibido al menos una línea de terapia sistémica, en pacientes refractarios a corticoides.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe enviar estudios clínicos adicionales con mayor tiempo de seguimiento que permitan realizar un adecuado balance beneficio riesgo dado que los estudios presentados corresponden a una fase II abierto con poca casuística.

3.1.2.7 LEVITRA® ODT 10 MG

Expediente : 20027462
Radicado : 20181180720
Fecha : 05/09/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada tableta dispersable contiene 10mg de Vardenafilo

Forma farmacéutica:

Tableta dispersable

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /gmPC, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de levitra con riociguat, un estimulador del guanilato ciclasa soluble (SGC) está contraindicado. Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del cyp3a4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias.
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 17
- Información para prescribir Versión 17

Nueva dosificación:

Posología y método de administración
Método de administración

Vía oral.

Levitra comprimido orodispersable 10 mg debe colocarse en la lengua hasta que se disuelva. Debe tomarse sin líquido.

Debe tomarse inmediatamente después de haberlo sacado del blíster.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg pueden tomarse en ayuno o después de comer.

Pauta posológica

La dosis inicial recomendada un comprimido orodispersable de Levitra 10 mg tomado cuando se necesite, aproximadamente 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.



La dosis máxima diaria recomendada es un comprimido orodispersable de Levitra 10 mg. La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

En los estudios clínicos se ha demostrado que Levitra resulta eficaz incluso si se toma 4 ó 5 horas antes de la actividad sexual.

Se requiere la estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Levitra no está indicado en niños.

Pacientes geriátricos

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve A de Child-Pugh.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh, no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, CrCl entre >50 y 80 mL/min, moderada, CrCl entre > 30 y 50 mL/min, o grave, CrCl < 30 mL/min, no requieren algún ajuste en la dosis.

La farmacocinética de vardenafil no ha sido estudiada en los pacientes que requieren diálisis.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con uso concomitante de inhibidores potentes del CYP 3A4

Levitra 10 mg ODT está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores moderados o potentes del CYP3A4.

Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

De acuerdo con los efectos vasodilatadores de alfabloqueantes y vardenafil, el uso concomitante de Levitra y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con



el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada, con Levitra comprimido recubierto.

Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg como dosis inicial.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra concomitantemente.

En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de vardenafil, el tratamiento alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE5), incluyendo vardenafil.

Nuevas indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil (Incapacidad para alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria).

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Contraindicados en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

Advertencias y precauciones especiales de empleo



Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los varones en los que su estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos masculinos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia, evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT deben evitar tomar Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

La seguridad y la eficacia de las asociaciones de Levitra con otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado. Por tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de





miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

La seguridad de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no ha sido estudiada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh, por tanto, el uso de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no está recomendado en estos pacientes.

Se han reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra.

Un estudio de observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación de riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

El uso concomitante de Levitra comprimidos orodispersables y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada con Levitra comprimidos recubiertos.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba vardenafil concomitantemente.





En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de Levitra, el tratamiento alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja recomendada. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o en combinación con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo algún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 1.8 mg de aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser nociva para las personas con fenilcetonuria.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 7.96 mg de sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg.

Nuevas reacciones adversas:

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las RAM informadas con Levitra se resume en la tabla de abajo. Con cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas fueron presentadas en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$).

Las RA identificadas solamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia se enumeran bajo “No se sabe”.





Tabla 1: Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes de todos los estudios clínicos del mundo que se reportan como relacionados con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o infrecuentes y considerados graves en su naturaleza <término esencial de acuerdo con la lista de términos esenciales BSP GPV>.

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Infecciones e infestaciones				conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			angioedema y edema alérgicos	reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			trastorno del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareos	parestesia y disestesia somnia	síncope amnesia convulsiones
Trastornos oculares incl. pruebas relacionadas			alteración de la visión hiperemia ocular distorsiones visuales de los colores dolor ocular y molestias oculares fotofobia	aumento de la presión intraocular
Trastornos del oído y del laberinto			acúfenos vértigo	
Trastornos cardíacos incl. pruebas relacionadas			palpitaciones taquicardia	angina de pecho infarto de miocardio taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares incl. pruebas relacionadas		vasodilatación		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		congestión nasal	disnea congestión sinusal	



Trastornos gastrointestinales incl. pruebas relacionadas		dispepsia	náusea dolor gastrointestinal y abdominal sequedad de boca diarrea enfermedad por reflujo gastroesofágico gastritis vómitos	
Trastorno del sistema hepatobiliar			aumento de las transaminasas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			eritema erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo incl. pruebas relacionadas			dolor de espalda aumento de la creatinfosfoquinasa (cpk) aumento del tono muscular y calambres mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			aumento de las erecciones	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sensación de malestar	dolor torácico

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha reportado infarto de miocardio (IM) asociado en el tiempo con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM está relacionado directamente con el vardenafil o con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o con una combinación de estos factores.

Después de la comercialización y en raras ocasiones se ha descrito neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión e incluso pérdida permanente de la visión, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenía factores de riesgo anatómico o vascular subyacentes para el desarrollo de NAION, incluyendo: una relación excavación/papila baja, “disco aglomerado”, una edad





superior a 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente o defectos anatómicos del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Dos estudios observacionales cruzados de casos evaluaron el riesgo de NAION después del uso de inhibidores de la PDE5, como una clase. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Después de la comercialización se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de la visión, temporal o permanente, en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente del paciente o con otros factores.

Se ha reportado pérdida de la audición o sordera súbita en un número pequeño de casos de estudios clínicos y de posteriores a la comercialización con el uso de todos los tipos de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de Levitra, con los factores de riesgo subyacente para la hipoacusia, a una combinación de estos factores o a otros factores.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h hasta 1 h, antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos masculinos sanos.

El efecto hipotensor de 0.4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de vardenafil, fue potenciado por una dosis de Levitra comprimidos recubiertos 20 mg en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando la dosis de 20 mg de vardenafil se administró 24 horas antes de la nitroglicerina.





No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por tanto, el empleo concomitante está contraindicado.

Inhibidores del CYP

Vardenafil es metabolizado predominantemente por las enzimas hepáticas a través del citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor inespecífico del citocromo P450, no tuvo efecto sobre el ABC y $C_{máx}$ de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900% en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil, la $C_{máx}$.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la AUC₀₋₂₄ de vardenafil y un aumento de 13 veces en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardenafil a 25.7 horas.

El uso de Levitra comprimidos orodispersables en combinación con eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir está contraindicado.





Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar un descenso notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos.

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos ajustados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 ó 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo algún descenso adicional máximo medio, clínicamente significativo, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0.4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica en bipedestación < 85 mmHg, cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una $C_{\text{máx}}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{\text{máx}}$ separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados con voluntarios sanos, tras el ajuste forzado del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó una reducción media máxima adicional clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación con vardenafil 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg, y el otro con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, sufrieron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica > 30 mmHg en bipedestación. No se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro





pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, reportaron mareos. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0.4 mg o 0.8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg ó 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes presentó hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando se administró vardenafil 6 horas después de administrada la terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra concomitantemente. (ver la sección 4.4 “Advertencias especiales y precauciones de empleo”).

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior. El aumento gradual en la dosis de alfabloqueante puede asociarse con mayor reducción de la presión arterial en pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluido vardenafil.

Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo que reduce la presión arterial sistémica cuando se combinó sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil generó una disminución mayor a la proporcional de la presión arterial sistémica en algunos casos.





En un estudio exploratorio, la administración de dosis únicas de riociguat a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que recibían sildenafil generó efectos hemodinámicos acumulativos. Se observó un índice mayor de discontinuación, principalmente debido a la hipotensión, en pacientes con HAP que se trataron con una combinación de sildenafil y riociguat, en comparación con los pacientes que se trataron solo con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador del SGC.

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0.375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron al ABC ni a la concentración máxima (C_{máx}) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimido recubierto 20 mg no fue afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H₂ ranitidina 2 veces al día.

Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0.5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.

Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3.5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.





No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se afectó por la coadministración de warfarina.

No se mostró interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg ó 60 mg de nifedipina. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5.9 mmHg y 5.2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente

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

Nueva dosificación:

Posología y método de administración
Método de administración

Vía oral.

Levitra comprimido orodispersable 10 mg debe colocarse en la lengua hasta que se disuelva. Debe tomarse sin líquido.

Debe tomarse inmediatamente después de haberlo sacado del blíster.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg pueden tomarse en ayuno o después de comer.

Pauta posológica

La dosis inicial recomendada un comprimido orodispersable de Levitra 10 mg tomado cuando se necesite, aproximadamente 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

La dosis máxima diaria recomendada es un comprimido orodispersable de Levitra 10 mg. La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.



En los estudios clínicos se ha demostrado que Levitra resulta eficaz incluso si se toma 4 ó 5 horas antes de la actividad sexual.

Se requiere la estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Levitra no está indicado en niños.

Pacientes geriátricos

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve A de Child-Pugh.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child-Pugh, no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, CrCl entre >50 y 80 mL/min, moderada, CrCl entre >30 y 50 mL/min, o grave, CrCl <30 mL/min, no requieren algún ajuste en la dosis.

La farmacocinética de vardenafil no ha sido estudiada en los pacientes que requieren diálisis.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con uso concomitante de inhibidores potentes del CYP 3A4

Levitra 10 mg ODT está contraindicado en pacientes que reciben inhibidores moderados o potentes del CYP3A4.

Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

De acuerdo con los efectos vasodilatadores de alfabloqueantes y vardenafil, el uso concomitante de Levitra y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada, con Levitra comprimido recubierto.





Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg como dosis inicial.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra concomitantemente.

En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de vardenafil, el tratamiento alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE5), incluyendo vardenafil.

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Contraindicados en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico /GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de la guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg están contraindicados en pacientes que reciben inhibidores moderados o muy potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir o indinavir.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardíaco asociado a la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y



transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los varones en los que su estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos masculinos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia, evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT deben evitar tomar Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

La seguridad y la eficacia de las asociaciones de Levitra con otros tratamientos de la disfunción eréctil no se han estudiado. Por tanto, no se recomienda el uso de tales asociaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.





La seguridad de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no ha sido estudiada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, B de Child-Pugh o C de Child- Pugh, por tanto, el uso de Levitra comprimidos orodispersables 10 mg no está recomendado en estos pacientes.

Se han reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra.

Un estudio de observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación de riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

El uso concomitante de Levitra comprimidos orodispersables y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis más baja recomendada con Levitra comprimidos recubiertos.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba vardenafil concomitantemente.





En estos pacientes que ya están tomando una dosis óptima de Levitra, el tratamiento alfabloqueante se iniciará con la dosis más baja recomendada. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o en combinación con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo algún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 1.8 mg de aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser nociva para las personas con fenilcetonuria.

Levitra comprimidos orodispersables 10 mg contienen 7.96 mg de sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg.

Nuevas reacciones adversas:
Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Lista tabulada de reacciones adversas

La frecuencia de las RAM informadas con Levitra se resume en la tabla de abajo. Con cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas fueron presentadas en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$).





Las RA identificadas solamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia se enumeran bajo “No se sabe”.

Tabla 1: Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes de todos los estudios clínicos del mundo que se reportan como relacionados con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o infrecuentes y considerados graves en su naturaleza < término esencial de acuerdo con la lista de términos esenciales BSP GPV>.

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro
Infecciones e infestaciones				conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			angioedema y edema alérgicos	reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			trastorno del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	mareos	parestesia y disestesia somnia	síncope amnesia convulsiones
Trastornos oculares incl. pruebas relacionadas			alteración de la visión hiperemia ocular distorsiones visuales de los colores dolor ocular y molestias oculares fotofobia	aumento de la presión intraocular
Trastornos del oído y del laberinto			acúfenos vértigo	
Trastornos cardíacos incl. pruebas relacionadas			palpitaciones taquicardia	angina de pecho infarto de miocardio taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares incl. pruebas relacionadas		vasodilatación		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		congestión nasal	disnea congestión sinusal	



Trastornos gastrointestinales incl. pruebas relacionadas		dispepsia	náusea dolor gastrointestinal y abdominal sequedad de boca diarrea enfermedad por reflujo gastroesofágico gastritis vómitos	
Trastorno del sistema hepatobiliar			aumento de las transaminasas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			eritema erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo incl. pruebas relacionadas			dolor de espalda aumento de la creatinfosfoquinasa (cpk) aumento del tono muscular y calambres mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			aumento de las erecciones	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sensación de malestar	dolor torácico

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha reportado infarto de miocardio (IM) asociado en el tiempo con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM está relacionado directamente con el vardenafil o con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o con una combinación de estos factores.

Después de la comercialización y en raras ocasiones se ha descrito neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión e incluso pérdida permanente de la visión, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenía factores de riesgo anatómico o vascular subyacentes para el desarrollo de NAION, incluyendo: una relación excavación/papila baja, “disco





aglomerado”, una edad superior a 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente o defectos anatómicos del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Dos estudios observacionales cruzados de casos evaluaron el riesgo de NAION después del uso de inhibidores de la PDE5, como una clase. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Después de la comercialización se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de la visión, temporal o permanente, en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente del paciente o con otros factores.

Se ha reportado pérdida de la audición o sordera súbita en un número pequeño de casos de estudios clínicos y de posteriores a la comercialización con el uso de todos los tipos de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de Levitra, con los factores de riesgo subyacente para la hipoacusia, a una combinación de estos factores o a otros factores.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h hasta 1 h, antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos masculinos sanos.

El efecto hipotensor de 0.4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de vardenafil, fue potenciado por una dosis de Levitra comprimidos recubiertos 20 mg en sujetos sanos de mediana edad.





Estos efectos no se observaron cuando la dosis de 20 mg de vardenafil se administró 24 horas antes de la nitroglicerina.

No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por tanto, el empleo concomitante está contraindicado.

Inhibidores del CYP

Vardenafil es metabolizado predominantemente por las enzimas hepáticas a través del citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4, con cierta contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor inespecífico del citocromo P450, no tuvo efecto sobre el ABC y C_{máx} de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la C_{máx} cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900% en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la C_{máx} cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la C_{máx} cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil, la C_{máx}.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la AUC₀₋₂₄ de vardenafil y un aumento de 13 veces en la C_{máx} cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardenafil a 25.7 horas.





El uso de Levitra comprimidos orodispersables en combinación con eritromicina, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir o ritonavir está contraindicado.

Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar un descenso notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos.

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos ajustados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 ó 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo algún descenso adicional máximo medio, clínicamente significativo, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0.4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica en bipedestación < 85 mmHg, cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una $C_{máx}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{máx}$ separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados con voluntarios sanos, tras el ajuste forzado del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de



cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó una reducción media máxima adicional clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación con vardenafil 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg, y el otro con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, sufrieron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica > 30 mmHg en bipedestación. No se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y uno que recibió Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, reportaron mareos. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0.4 mg o 0.8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg ó 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes presentó hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando se administró vardenafil 6 horas después de administrada la terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Los pacientes tratados con alfabloqueantes no deben usar Levitra comprimidos orodispersables 10 mg para iniciar el tratamiento. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra concomitantemente. (ver la sección 4.4 “Advertencias especiales y precauciones de empleo”).





En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior. El aumento gradual en la dosis de alfabloqueante puede asociarse con mayor reducción de la presión arterial en pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluido vardenafil.

Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo que reduce la presión arterial sistémica cuando se combinó sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil generó una disminución mayor a la proporcional de la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, la administración de dosis únicas de riociguat a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) que recibían sildenafil generó efectos hemodinámicos acumulativos. Se observó un índice mayor de discontinuación, principalmente debido a la hipotensión, en pacientes con HAP que se trataron con una combinación de sildenafil y riociguat, en comparación con los pacientes que se trataron solo con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador del sGC.

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0.375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron al ABC ni a la concentración máxima (C_{máx}) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimido recubierto 20 mg no fue afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H₂ ranitidina 2 veces al día.

Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de sangrado cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).





Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0.5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.

Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3.5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.

No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se afectó por la coadministración de warfarina.

No se mostró interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg ó 60 mg de nifedipina. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5.9 mmHg y 5.2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

**3.1.2.8 LEVITRA® 20 MG
LEVITRA® 10 MG
LEVITRA® 5 MG**

Expediente : 19930240 / 19930241 / 19930242
Radicado : 20181180718 / 20181180717 / 20181180714
Fecha : 05/09/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 20mg de Vardenafil



Cada tableta recubierta contiene 10mg de Vardenafil

Cada tableta recubierta contiene 5mg de Vardenafil

Forma farmacéutica:

Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento de la disfunción eréctil.

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes. Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/gmpc, los inhibidores de la pde5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico. El uso concomitante de levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclase soluble (SGC) está contraindicado. El uso concomitante de levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del cyp3a4. Riesgo de presentar neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica. Riesgo potencial sobre pérdida súbita de la audición. Riesgo potencial de generar disminución o pérdida repentina de la visión.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 17
- Información para prescribir Versión 17

Nueva dosificación:

Dosis y método de administración

Método de administración

Los comprimidos recubiertos de Levitra pueden tomarse con o sin alimentos.

Pauta posológica



La dosis inicial recomendada es un comprimido recubierto de Levitra 10 mg tomado cuando sea necesario, unos 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

En base a la eficacia y tolerabilidad, es posible aumentar la dosis a un comprimido recubierto de Levitra 20 mg o disminuirla a un comprimido recubierto de Levitra 5 mg. La dosis diaria máxima recomendada es un comprimido de Levitra 20 mg. La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

En los estudios clínicos se ha demostrado que Levitra resulta eficaz incluso si se toma 4 - 5 horas antes de la actividad sexual.

Se requiere la estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Levitra no está indicado en niños.

Pacientes geriátricos

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve A de Child- Pugh.

A medida que se reduce la depuración de vardenafil en pacientes con insuficiencia hepática moderada, B de Child-Pugh, se recomienda una dosis inicial de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg, la cual puede ser aumentarse posteriormente a una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 10 mg, en base a la tolerabilidad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, CrCl entre >50-80 mL/min, moderada, CrCl entre >30-50 mL/min, o grave, CrCl < 30 mL/min, no requieren ningún ajuste en la dosis.

La farmacocinética de vardenafil no se estudió en pacientes que requieran diálisis.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con uso concomitante de inhibidores del CYP3A4



Es posible que se requiera ajustar la dosis de comprimidos recubiertos de Levitra en pacientes que reciben ciertos inhibidores P450 (CYP) 3A4 moderados o potentes, como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir e indinavir.

No se debe exceder una dosis máxima del comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 ketoconazol o itraconazol a una dosis de 200 mg o menos por día. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol mayores a 200 mg diarios.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 eritromicina o claritromicina.

Está contraindicado el uso concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir, que son inhibidores del CYP3A4 muy potentes.

Tabla 1: Instrucciones de dosificación para el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra con inhibidores del CYP 3A4

Combinación con		Dosis máxima de Levitra (comprimidos recubiertos)	Intervalo de tiempo
Ketoconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Itraconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Eritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Claritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Indinavir		Contraindicado	
Ritonavir		Contraindicado	

Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

De acuerdo con los efectos vasodilatadores de los alfabloqueantes y el vardenafil, el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra y alfabloqueantes puede



ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones de dosis cuando se prescriba Levitra concomitantemente.

Debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior en los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE5), incluyendo vardenafil.

Nueva indicación:

Tratamiento de la disfunción eréctil. (Incapacidad para alcanzar o mantener la erección del pene el tiempo suficiente para una actividad sexual satisfactoria.)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado.

El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de





riesgo cardíaco asociado con la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los hombres cuyo estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos masculinos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT, deberían evitar tomar los comprimidos recubiertos de Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de Levitra con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.





Se han reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluidos los comprimidos recubiertos de Levitra.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación del riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).

Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento marcado en los niveles plasmáticos de vardenafil.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con las dosis de ketoconazol o itraconazol de ≤ 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con indinavir y ritonavir, que son inhibidores muy potentes del CYP3A4, está contraindicado.

El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis inicial más baja recomendada, con Levitra comprimidos recubiertos.





Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriban comprimidos recubiertos de Levitra concomitantemente.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inicial mas baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado con un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo los comprimidos recubiertos de Levitra.

Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o combinado con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la dosis del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supratrapéuticas de vardenafil

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo ningún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Lista tabulada de las reacciones adversas

La frecuencia de las RA informadas con Levitra se resume en la tabla de abajo. Con cada agrupamiento de frecuencia, los efectos secundarios fueron presentados en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy infrecuentes ($< 1/10.000$).

Las RA identificadas solamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia se enumeran bajo “No se sabe”.



Tabla 2: Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes en todos los estudios clínicos en el mundo que se reportan como relacionados con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o infrecuentes y considerados graves en su naturaleza.

Clase de órgano o sistema	Muy frecuente	recuente	Poco frecuente	Infrecuente
Infecciones e infestaciones				conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			angioedema y edema alérgicos	reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			trastorno del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	mareos	parestesia y disestesia somnolencia	síncope amnesia convulsiones
Trastornos oculares incl. investigaciones relacionadas			alteración de la visión hiperemia ocular distorsiones visuales de los colores dolor ocular y molestias oculares fotofobia	aumento de la presión intraocular
Trastornos del oído y del laberinto			acúfenos vértigo	
Trastornos cardiacos incl. investigaciones relacionadas			palpitaciones taquicardia	angina de pecho infarto de miocardio taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares incl. investigaciones relacionadas		vasodilatación		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		congestión nasal	disnea congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales incl. investigaciones relacionadas		dispepsia	náuseas dolor gastrointestinal y abdominal sequedad de boca diarrea enfermedad por reflujo gastroesofágico gastritis vómitos	



Trastornos del sistema hepatobiliar			aumento de las transaminasas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			eritema erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo incl. investigaciones relacionadas			dolor de espalda aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) aumento del tono muscular y calambres mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			aumento de las erecciones	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sensación de malestar	dolor torácico

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha reportado infarto de miocardio (IM) asociado en el tiempo con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM está relacionado directamente con el vardenafil o con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o con una combinación de estos factores.

Después de la comercialización y en raras ocasiones se ha descrito neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión e incluso pérdida permanente de la visión, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenía factores de riesgo anatómico o vascular subyacentes para el desarrollo de NAION, incluyendo: una relación excavación/papila baja, “disco aglomerado”, una edad superior a 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo





vascular subyacente o defectos anatómicos del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Dos estudios observacionales cruzados de casos evaluaron el riesgo de NAION después del uso de inhibidores de la PDE5, como una clase. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal entre el uso del inhibidor de la PDE5 y NAION.

Después de la comercialización se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de la visión, temporal o permanente, en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente del paciente o con otros factores.

Se ha reportado pérdida de la audición o sordera súbita en un número pequeño de casos de estudios clínicos y de poscomercialización con el uso de todos los tipos de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de Levitra, con los factores de riesgo subyacente para la hipoacusia, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h y hasta 1 h, antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos varones sanos.

El efecto reductor de la presión arterial de 0,4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg fue potenciado en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg se tomaron 24 horas antes de la nitroglicerina.





No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por tanto, el uso concomitante está contraindicado (ver la sección 4.3 “Contraindicaciones”).

Inhibidores del CYP

El vardenafil se metaboliza fundamentalmente por las enzimas hepáticas vía CYP3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor no específico del P450, no tuvo efecto sobre el ABC y $C_{máx}$ de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900%, en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil, la $C_{máx}$.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la ABC₀₋₂₄ de vardenafil y un aumento de 13 veces en la $C_{máx}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardenafil a 25,7 horas.

Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar un descenso notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos [en voluntarios





normotensos después de un alfabloqueo de corto plazo y en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) bajo tratamiento alfabloqueante estable].

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos ajustados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 ó 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo ningún descenso adicional máximo medio, clínicamente significativo, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0,4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación.

Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación, cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una $C_{máx}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{máx}$ separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados en voluntarios sanos, tras la titulación forzada del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó una reducción media máxima adicional clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación con Levitra comprimidos recubiertos 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y el otro con Levitra comprimidos recubiertos 10 mg, sufrieron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica > 30 mmHg en bipedestación. No se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron





Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg y uno que recibió Levitra comprimidos recubiertos, 10 mg, reportaron mareos. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0,4 mg o 0,8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg ó 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes sufrió hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando los comprimidos recubiertos de Levitra se administraron luego de 6 horas de la administración de terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra concomitantemente.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado con un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo sistémico que reduce la presión sanguínea cuando se combinaba sildenafil o vardenafil con riociguat. El aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil resultó en una disminución mayor que proporcional en la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, las dosis únicas de riociguat administradas a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) tratados con sildenafil mostraron efectos





hemodinámicos aditivos. Se observó una tasa mayor de discontinuación, predominantemente debido a hipotensión, en pacientes con HAP tratados con una combinación de sildenafil y riociguat en comparación con aquellos tratados solamente con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador del GCs

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0,375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron al ABC ni a la concentración máxima (C_{máx}) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no fue afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H₂ ranitidina 2 veces al día.

Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de hemorragia cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0,5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, de los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.

Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3,5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.

No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra





comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se afectó por la coadministración de warfarina.

No se observó interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg ó 60 mg de nifedipina. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5,9 mmHg y 5,2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente.

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

Nueva dosificación:

Dosis y método de administración

Método de administración

Los comprimidos recubiertos de Levitra pueden tomarse con o sin alimentos.

Pauta posológica

La dosis inicial recomendada es un comprimido recubierto de Levitra 10 mg tomado cuando sea necesario, unos 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual.

En base a la eficacia y tolerabilidad, es posible aumentar la dosis a un comprimido recubierto de Levitra 20 mg o disminuirla a un comprimido recubierto de Levitra 5 mg.

La dosis diaria máxima recomendada es un comprimido de Levitra 20 mg. La frecuencia posológica recomendada máxima es una vez al día.

En los estudios clínicos se ha demostrado que Levitra resulta eficaz incluso si se toma 4 - 5 horas antes de la actividad sexual.

Se requiere la estimulación sexual para una respuesta natural al tratamiento.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Levitra no está indicado en niños.



Pacientes geriátricos

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve A de Child- Pugh.

A medida que se reduce la depuración de vardenafil en pacientes con insuficiencia hepática moderada, B de Child-Pugh, se recomienda una dosis inicial de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg, la cual puede ser aumentarse posteriormente a una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 10 mg, en base a la tolerabilidad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal leve, CrCl entre >50-80 mL/min, moderada, CrCl entre >30-50 mL/min, o grave, CrCl < 30 mL/min, no requieren ningún ajuste en la dosis.

La farmacocinética de vardenafil no se estudió en pacientes que requieran diálisis.

Otras poblaciones especiales

Pacientes con uso concomitante de inhibidores del CYP3A4

Es posible que se requiera ajustar la dosis de comprimidos recubiertos de Levitra en pacientes que reciben ciertos inhibidores P450 (CYP) 3A4 moderados o potentes, como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir e indinavir.

No se debe exceder una dosis máxima del comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 ketoconazol o itraconazol a una dosis de 200 mg o menos por día. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol mayores a 200 mg diarios.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg cuando se utiliza en combinación con los inhibidores del CYP3A4 eritromicina o claritromicina.

Está contraindicado el uso concomitante con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir, que son inhibidores del CYP3A4 muy potentes.

Tabla 1: Instrucciones de dosificación para el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra con inhibidores del CYP 3A4

Combinación con		Dosis máxima de Levitra (comprimidos recubiertos)	Intervalo de tiempo
Ketoconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Itraconazol	> 200 mg al día	No debe utilizarse	
	≤ 200 mg al día	5 mg	dentro de las 24 horas
Eritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Claritromicina		5 mg	dentro de las 24 horas
Indinavir		Contraindicado	
Ritonavir		Contraindicado	

Pacientes con uso concomitante de alfabloqueantes

De acuerdo con los efectos vasodilatadores de los alfabloqueantes y el vardenafil, el uso concomitante de los comprimidos recubiertos de Levitra y alfabloqueantes puede ocasionar hipotensión sintomática en algunos pacientes. El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones de dosis cuando se prescriba Levitra concomitantemente.

Debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior en los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado a un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE5), incluyendo vardenafil.

Indicaciones:**Tratamiento de la disfunción eréctil.**



Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones

Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

De acuerdo Acorde con los efectos de la inhibición de la PDE en la vía del óxido nítrico/GMPc, los inhibidores de la PDE5 pueden potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. Levitra está contraindicado en los pacientes tratados concomitantemente con nitratos o donantes de óxido nítrico.

El uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador de guanilato ciclasa soluble (sGC) está contraindicado.

El uso concomitante de Levitra con inhibidores de la proteasa del VIH, como indinavir y ritonavir está contraindicado ya que son inhibidores potentes del CYP3A4.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar cualquier tratamiento de la disfunción eréctil, el médico deberá considerar el estado cardiovascular de sus pacientes, ya que existe un cierto grado de riesgo cardiaco asociado con la actividad sexual. El vardenafil tiene propiedades vasodilatadoras que podrían ocasionar reducciones leves y transitorias de la presión arterial. Los pacientes con obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, p. ej. estenosis aórtica y estenosis subaórtica hipertrófica idiopática, pueden ser sensibles a la acción de los vasodilatadores, incluidos los inhibidores de la PDE5.

En general, no deberían utilizar fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil los hombres cuyo estado cardiovascular subyacente haga desaconsejable la actividad sexual.

En un estudio del efecto de Levitra sobre el intervalo QT en 59 voluntarios sanos masculinos, las dosis terapéuticas y supraterapéuticas de Levitra, 10 mg y 80 mg, respectivamente, produjeron aumentos del intervalo QTc. Un estudio de farmacovigilancia (posterior a la comercialización), evaluando el efecto de la combinación de vardenafil con otro fármaco de efecto comparable en el QT, demostró un efecto aditivo en el QT en comparación con cada fármaco por



separado. Estas observaciones deben considerarse en las decisiones clínicas cuando se prescriba Levitra a pacientes con antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT o a pacientes que toman medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT. Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos de la clase IA, p. ej. quinidina, procainamida, o de la clase III, p. ej. amiodarona, sotalol o los que tienen prolongación congénita del QT, deberían evitar tomar los comprimidos recubiertos de Levitra.

Los fármacos para el tratamiento de la disfunción eréctil han de emplearse generalmente con precaución en pacientes con deformación anatómica del pene, como angulación, fibrosis cavernosa o enfermedad de Peyronie, o en pacientes con afecciones que puedan predisponerles a priapismo, como anemia de células falciformes, mieloma múltiple o leucemia.

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de las combinaciones de Levitra con otros tratamientos para la disfunción eréctil. Por tanto, no se recomienda el uso de tales combinaciones.

La seguridad de Levitra no ha sido estudiada en los siguientes subgrupos de pacientes y, por lo tanto, su uso no está recomendado: insuficiencia hepática severa, nefropatía terminal que requiera diálisis, hipotensión, presión arterial sistólica en reposo < 90 mmHg, historia reciente de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio, en los últimos 6 meses, angina inestable y trastornos retinianos degenerativos hereditarios conocidos, como retinitis pigmentaria.

Se han reportado pérdida transitoria de la visión y casos de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) en relación con la toma de inhibidores de la PDE5, incluidos los comprimidos recubiertos de Levitra.

Un estudio observacional cruzado de casos evaluó el riesgo de NAION cuando el uso de inhibidores de la PDE5, como una clase, ocurrió inmediatamente antes de la aparición de NAION (dentro de 5 vidas medias), en comparación con el uso de inhibidores de la PDE5 en un periodo de tiempo previo. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION, con una estimación de riesgo de 2.15 (IC del 95% 1.06, 4.34). Un estudio similar reportó un resultado consistente, con una estimación del riesgo de 2.27 (IC del 95% 0.99, 5.20).





Ni los escasos informes de farmacovigilancia, ni la asociación del uso de inhibidores de la PDE5 con NAION en los estudios observacionales, confirman una relación causal entre el uso de inhibidores de la PDE5 y NAION.

Debe aconsejarse al paciente que, en caso de pérdida repentina de la visión, deje de tomar Levitra y consulte de inmediato a un médico.

Se puede esperar que el uso concomitante de inhibidores moderados o potentes del CYP3A4 como ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, indinavir o ritonavir produzca un aumento marcado en los niveles plasmáticos de vardenafil.

No se debe exceder una dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con las dosis de ketoconazol o itraconazol de ≤ 200 mg. Los comprimidos recubiertos de Levitra no deben tomarse con dosis de ketoconazol o itraconazol >200 mg.

No se debe exceder la dosis máxima de un comprimido recubierto de Levitra 5 mg si se utiliza en combinación con eritromicina o claritromicina.

El uso concomitante con indinavir y ritonavir, que son inhibidores muy potentes del CYP3A4, está contraindicado.

El tratamiento concomitante sólo se iniciará si el paciente se encuentra estable con el tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento se iniciará con la dosis inicial más baja recomendada, con Levitra comprimidos recubiertos.

Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes, deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriban comprimidos recubiertos de Levitra concomitantemente.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inicial mas baja. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado con un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo los comprimidos recubiertos de Levitra.





Vardenafil no se ha administrado a pacientes con trastornos hemorrágicos o úlcera péptica activa significativa. Por tanto, vardenafil sólo deberá administrarse a estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo.

Levitra solo o combinado con ácido acetilsalicílico no tiene efecto en el tiempo de sangrado en el ser humano.

Estudios in vitro con plaquetas humanas indican que el vardenafil solo no inhibió la agregación plaquetaria inducida por diferentes agonistas plaquetarios. Se observó un pequeño aumento dependiente de la dosis del efecto antiagregante del nitroprusiato sódico, un donante de óxido nítrico, con concentraciones supratrapéuticas de vardenafil

La combinación de heparina y vardenafil no tuvo ningún efecto en el tiempo de sangrado de las ratas, aunque no se ha estudiado esta interacción en seres humanos.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Lista tabulada de las reacciones adversas

La frecuencia de las RA informadas con Levitra se resume en la tabla de abajo. Con cada agrupamiento de frecuencia, los efectos secundarios fueron presentados en orden de gravedad decreciente. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), infrecuentes ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy infrecuentes ($< 1/10.000$).

Las RA identificadas solamente durante la vigilancia posterior a la comercialización y para los cuales no se pudo estimar una frecuencia se enumeran bajo “No se sabe”.

Tabla 2: Reacciones farmacológicas adversas reportadas en pacientes en todos los estudios clínicos en el mundo que se reportan como relacionados con el fármaco en $\geq 0,1\%$ de los pacientes o infrecuentes y considerados graves en su naturaleza.





Clase de órgano o sistema	Muy frecuente	recuente	Poco frecuente	Infrecuente
Infecciones e infestaciones				conjuntivitis
Trastornos del sistema inmunológico			angioedema y edema alérgicos	reacción alérgica
Trastornos psiquiátricos			trastorno del sueño	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	mareos	parestesia y disestesia somnolencia	síncope amnesia convulsiones
Trastornos oculares incl. investigaciones relacionadas			alteración de la visión hiperemia ocular distorsiones visuales de los colores dolor ocular y molestias oculares fotofobia	aumento de la presión intraocular
Trastornos del oído y del laberinto			acúfenos vértigo	
Trastornos cardíacos incl. investigaciones relacionadas			palpitaciones taquicardia	angina de pecho infarto de miocardio taquiarritmias ventriculares
Trastornos vasculares incl. investigaciones relacionadas		vasodilatación		hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		congestión nasal	disnea congestión sinusal	
Trastornos gastrointestinales incl. investigaciones relacionadas		dispepsia	náuseas dolor gastrointestinal y abdominal sequedad de boca diarrea enfermedad por reflujo gastroesofágico gastritis vómitos	
Trastornos del sistema hepatobiliar			aumento de las transaminasas	



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			eritema erupción cutánea	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo incl. investigaciones relacionadas			dolor de espalda aumento de la creatina fosfocinasa (CPK) aumento del tono muscular y calambres mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			aumento de las erecciones	priapismo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			sensación de malestar	dolor torácico

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se ha reportado infarto de miocardio (IM) asociado en el tiempo con el empleo de vardenafil y la actividad sexual, pero no ha sido posible determinar si el IM está relacionado directamente con el vardenafil o con la actividad sexual, con la enfermedad cardiovascular subyacente del paciente o con una combinación de estos factores.

Después de la comercialización y en raras ocasiones se ha descrito neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, una causa de disminución de la visión e incluso pérdida permanente de la visión, en asociación temporal con el uso de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. La mayoría de estos pacientes, pero no todos, tenía factores de riesgo anatómico o vascular subyacentes para el desarrollo de NAION, incluyendo: una relación excavación/papila baja, “disco aglomerado”, una edad superior a 50 años, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria, hiperlipidemia y tabaquismo. No es posible determinar si estos eventos están relacionados directamente con el uso de los inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente o defectos anatómicos del paciente, con una combinación de estos factores o con otros factores.



Dos estudios observacionales cruzados de casos evaluaron el riesgo de NAION después del uso de inhibidores de la PDE5, como una clase. Los resultados sugieren un aumento aproximado de 2 veces en el riesgo de NAION. Sin embargo, no se ha confirmado una relación causal entre el uso del inhibidor de la PDE5 y NAION.

Después de la comercialización se han descrito casos aislados de trastornos visuales incluyendo pérdida de la visión, temporal o permanente, en asociación temporal con el empleo de inhibidores de la PDE5, incluido Levitra. No es posible determinar si estos casos están relacionados directamente con el empleo de inhibidores de la PDE5, con los factores de riesgo vascular subyacente del paciente o con otros factores.

Se ha reportado pérdida de la audición o sordera súbita en un número pequeño de casos de estudios clínicos y de poscomercialización con el uso de todos los tipos de inhibidores de la PDE5, incluyendo Levitra. No es posible determinar si estos eventos reportados están relacionados directamente con el uso de Levitra, con los factores de riesgo subyacente para la hipoacusia, con una combinación de estos factores o con otros factores.

Nuevas interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nitratos, donantes de óxido nítrico

No se observó potenciación del efecto hipotensor de 0,4 mg de nitroglicerina sublingual cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 10 mg a intervalos variables de tiempo, que oscilaron entre 24 h y hasta 1 h, antes de la administración de nitroglicerina en un estudio con 18 sujetos varones sanos.

El efecto reductor de la presión arterial de 0,4 mg de nitratos sublinguales, tomados 1 y 4 horas después de la administración de los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg fue potenciado en sujetos sanos de mediana edad. Estos efectos no se observaron cuando los comprimidos recubiertos de Levitra 20 mg se tomaron 24 horas antes de la nitroglicerina.

No obstante, no existe información sobre los posibles efectos hipotensores de vardenafil cuando se administra a pacientes en combinación con nitratos y, por





tanto, el uso concomitante está contraindicado (ver la sección 4.3 “Contraindicaciones”).

Inhibidores del CYP

El vardenafil se metaboliza fundamentalmente por las enzimas hepáticas vía CYP3A4, con alguna contribución de las isoformas CYP3A5 y CYP2C. Por lo tanto, los inhibidores de estas enzimas pueden reducir la depuración de vardenafil.

Cimetidina, 400 mg dos veces al día, un inhibidor no específico del P450, no tuvo efecto sobre el ABC y $C_{m\acute{a}x}$ de vardenafil cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a voluntarios sanos.

Eritromicina, 500 mg tres veces al día, un inhibidor de CYP3A4, causó un aumento equivalente a 4 veces, 300%, en el ABC de vardenafil y 3 veces, 200% de aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Ketoconazol, 200 mg, un inhibidor potente del CYP3A4, causó un aumento de 10 veces, 900%, en el ABC de vardenafil y un aumento de 4 veces, 300% de aumento en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 5 mg a voluntarios sanos.

Indinavir, 800 mg tres veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH, causó un aumento de 16 veces, 1500% en el ABC de vardenafil y un aumento de 7 veces, 600% en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con comprimidos recubiertos de Levitra 10 mg. Veinticuatro horas después de la coadministración, los niveles plasmáticos de vardenafil fueron aproximadamente 4% del nivel plasmático máximo de vardenafil, la $C_{m\acute{a}x}$.

Ritonavir, 600 mg dos veces al día, un inhibidor de la proteasa del VIH e inhibidor muy potente del CYP3A4, que también inhibe al CYP2C9, causó un aumento de 49 veces en la ABC₀₋₂₄ de vardenafil y un aumento de 13 veces en la $C_{m\acute{a}x}$ cuando se coadministró con Levitra comprimidos recubiertos 5 mg. Ritonavir prolongó significativamente la vida media de vardenafil a 25,7 horas.

Alfabloqueantes

Debido a que la monoterapia con alfabloqueantes puede causar un descenso notable de la presión arterial, en particular hipotensión ortostática y síncope, se han realizado estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos [en





voluntarios normotensos después de un alfabloqueo de corto plazo y en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) bajo tratamiento alfabloqueante estable].

Se reportó hipotensión, en algunos casos sintomáticos, en un número significativo de sujetos después de la coadministración de Levitra comprimidos recubiertos a voluntarios sanos normotensos ajustados en forma forzada, a lo largo de un período de 14 días o menos, a dosis altas de los alfabloqueantes tamsulosina o terazosina.

Cuando se administraron comprimidos recubiertos de Levitra en dosis de 5, 10 ó 20 mg, en el marco de un tratamiento estable con tamsulosina, no hubo ningún descenso adicional máximo medio, clínicamente significativo, de la presión arterial. Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 0,4 mg de tamsulosina, 2 de 21 pacientes presentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación.

Cuando se administraron Levitra comprimidos recubiertos 5 mg 6 horas después de la administración de tamsulosina, 2 de 21 pacientes experimentaron una presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación.

Entre sujetos tratados con terazosina, se observó más frecuentemente hipotensión, presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación, cuando se administraron vardenafil y terazosina para lograr una $C_{m\acute{a}x}$ simultáneamente que cuando las dosis fueron administradas a $C_{m\acute{a}x}$ separadas por 6 horas. Como estos estudios fueron realizados en voluntarios sanos, tras la titulación forzada del alfabloqueante a dosis altas, estos estudios pueden tener una relevancia clínica limitada.

Se realizaron tres estudios de interacción con Levitra comprimidos recubiertos en pacientes con hiperplasia prostática benigna (BPH) sobre el tratamiento alfabloqueante estable con alfuzosina, tamsulosina o terazosina.

Se administró Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg ó 10 mg, cuatro horas después de administrar alfuzosina. Se eligió el intervalo de dosificación de cuatro horas para lograr el mayor potencial de interacción. No se observó una reducción media máxima adicional clínicamente relevante en la presión arterial en el intervalo de 10 horas tras la dosificación con Levitra comprimidos recubiertos 4 horas después de alfuzosina. Dos pacientes, uno al que se administró Levitra comprimidos recubiertos 5 mg y el otro con Levitra





comprimidos recubiertos 10 mg, sufrieron reducciones con respecto al valor inicial en la presión arterial sistólica > 30 mmHg en bipedestación. No se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación durante este estudio. Cuatro pacientes, uno de los cuales recibió placebo, dos que recibieron Levitra comprimidos recubiertos, 5 mg y uno que recibió Levitra comprimidos recubiertos, 10 mg, reportaron mareos. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de alfuzosina y Levitra.

En un estudio posterior en pacientes con BPH, cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 10 y 20 mg con 0,4 mg o 0,8 mg de tamsulosina, no se observaron casos de presión arterial sistólica < 85 mmHg en bipedestación. En función de estos resultados, no se requiere un intervalo de tiempo entre la administración de tamsulosina y Levitra.

Cuando se administraron simultáneamente Levitra comprimidos recubiertos 5 mg con 5 mg ó 10 mg de terazosina, 1 de 21 pacientes sufrió hipotensión postural sintomática. No se observó hipotensión cuando los comprimidos recubiertos de Levitra se administraron luego de 6 horas de la administración de terazosina. Esto se debe considerar cuando se decide sobre el tiempo de separación de la administración entre Levitra y terazosina. No hubo casos de síncope en este estudio ni en los anteriores con alfuzosina o terazosina.

El tratamiento concomitante sólo debe iniciarse si el paciente se mantiene estable con un tratamiento alfabloqueante. En estos pacientes estables con el tratamiento alfabloqueante, el tratamiento con Levitra se iniciará con la dosis más baja recomendada. Levitra puede administrarse en cualquier momento con alfuzosina o tamsulosina. Con terazosina y otros alfabloqueantes deberá considerarse un intervalo de tiempo adecuado entre las administraciones cuando se prescriba Levitra concomitantemente.

En los pacientes que ya están tomando una dosis optimizada de comprimidos recubiertos de Levitra, debe iniciarse el tratamiento alfabloqueante a la dosis inferior. El incremento escalonado de la dosis del alfabloqueante puede verse asociado con un descenso adicional de la presión arterial en los pacientes que toman un inhibidor de la PDE5, incluyendo vardenafil.

Riociguat

Los modelos animales mostraron un efecto aditivo sistémico que reduce la presión sanguínea cuando se combinaba sildenafil o vardenafil con riociguat. El



aumento de la dosis de sildenafil o vardenafil resultó en una disminución mayor que proporcional en la presión arterial sistémica en algunos casos.

En un estudio exploratorio, las dosis únicas de riociguat administradas a pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) tratados con sildenafil mostraron efectos hemodinámicos aditivos. Se observó una tasa mayor de discontinuación, predominantemente debido a hipotensión, en pacientes con HAP tratados con una combinación de sildenafil y riociguat en comparación con aquellos tratados solamente con sildenafil.

Está contraindicado el uso concomitante de Levitra con riociguat, un estimulador del GCs

Otros

Se demostró ausencia de interacción farmacocinética cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg a pacientes que recibían 0,375 mg de digoxina en estado de equilibrio, en días alternos durante 14 días. No hay indicios de que la farmacocinética de vardenafil fuera alterada por la coadministración de digoxina.

Las dosis únicas de un antiácido, hidróxido de magnesio/hidróxido de aluminio no afectaron al ABC ni a la concentración máxima (C_{máx}) de vardenafil.

La biodisponibilidad de Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no fue afectada por la coadministración de 150 mg del antagonista H₂ ranitidina 2 veces al día.

Levitra comprimidos recubiertos 10 mg y 20 mg no influyeron en el tiempo de hemorragia cuando se tomaron solos o en combinación con una dosis baja de ácido acetilsalicílico (2 comprimidos de 81 mg).

Levitra comprimidos recubiertos 20 mg no potenciaron los efectos hipotensores del alcohol, 0,5 g/kg de peso corporal. La farmacocinética de vardenafil no se alteró.

Las investigaciones farmacocinéticas poblacionales de los datos de fase III no han revelado efectos significativos del ácido acetilsalicílico, de los inhibidores de la ECA, betabloqueantes, inhibidores débiles del CYP3A4, diuréticos y antidiabéticos, sulfonilureas y metformina, en la farmacocinética de vardenafil.



Cuando se coadministraron Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 3,5 mg de glibenclamida, Glyburida, la biodisponibilidad relativa de glibenclamida no se afectó. No hubo evidencia de que se hubiera alterado la farmacocinética de vardenafil por la coadministración de glibenclamida.

No se demostró interacción farmacológica, p. ej. tiempo de protrombina y factor de coagulación II, VII y X, cuando se coadministraron 25 mg de warfarina con Levitra comprimidos recubiertos 20 mg. La farmacocinética de vardenafil no se afectó por la coadministración de warfarina.

No se observó interacción farmacodinámica ni farmacocinética relevante cuando se coadministró Levitra comprimidos recubiertos 20 mg con 30 mg ó 60 mg de nifedipina. En comparación con el placebo, Levitra comprimidos recubiertos produjeron reducciones medias adicionales de la presión arterial de 5,9 mmHg y 5,2 mmHg en las presiones sistólica y diastólica supinas, respectivamente

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse al presente concepto.

3.1.2.9. XARELTO® 2.5 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067147
Radicado : 20181187928
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 2.5mg de Rivaroxabán Micronizado

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Xarelto®, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con aas más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados.

Contraindicaciones:



Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. Ej., hemorragia intracraneal, hemorragia gastrointestinal).

Xarelto® está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática asociada a coagulopatía llevando a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto® en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que el rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de xarelto® está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto® en madres lactantes. Los datos en animales indican que el rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, xarelto® sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Medicación concomitante

Rivaroxabán no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de cyp3a4 y gp-p. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado. Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del cyp3a4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Insuficiencia renal

Rivaroxabán se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedición causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, rivaroxabán debería usarse con precaución en pacientes con $\text{CrCl} < 30 - 15 \text{ ml/min}$.



No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa ($\text{crea} < 15 \text{ ml/min}$). Por tanto, no se recomienda el uso de rivaroxabán en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal grave o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Esto puede realizarse por exámenes físicos regulares de los pacientes, observación estrecha del drenaje de la herida quirúrgica y determinaciones periódicas de hemoglobina.

Prevención del TEV: cirugía de fractura de cadera

Rivaroxabán no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera.

Sca: pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio (AIT)

Rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día se debe evitar en el tratamiento de pacientes con sca que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o ait. Se ha estudiado a pocos pacientes con sca y antecedentes de accidente cerebrovascular o ait pero los limitados datos de eficacia disponibles indican que es posible que estos pacientes no se beneficien con el tratamiento.

Riesgo de sangrado

Rivaroxabán, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

- trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave y no controlada
- enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- ulceraciones gastrointestinales recientes
- retinopatía vascular
- sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- anomalías vasculares intracerebrales o intrarraquídeas

- cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica
- bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, así como con los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina (IRSN).

Después de un síndrome coronario agudo, los pacientes en tratamiento con rivaroxabán y aas o rivaroxabán y aas más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con aine si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal. Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado. Se investigó la eficacia y la seguridad de rivaroxabán en combinación con los agentes antiplaquetarios aspirina y clopidogrel/ticlopidina. No se estudió el tratamiento en combinación con otros agentes antiplaquetarios, por ejemplo, prasugrel o ticagrelor y, por lo tanto, no se recomienda.

Prevención del tev: anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.



El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprofilaxis.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de rivaroxabán. Rivaroxabán deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter. Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán deberá retrasarse 24 horas.

Sca: anestesia neuroaxial (epidural/spinal)

Cuando se aplica anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas, tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos incidentes aumenta más incluso por el uso de catéteres epidurales permanentes o por el uso concomitante de fármacos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o lumbar traumática o repetida.

Se debe vigilar con frecuencia en los pacientes la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (por ejemplo, adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes.

El médico deberá tener en cuenta el posible beneficio frente al riesgo de intervención neuroaxial en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir anticoagulantes para tromboprofilaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de rivaroxabán 2.5 mg administrado con el aas solo o con aas más clopidogrel o ticlopidina en estas situaciones.

Se debe evaluar el uso concomitante de inhibidores de la agregación plaquetaria e interrumpir dichos medicamentos según corresponda.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de rivaroxabán 10 mg cuando menos 24 horas antes y



rivaroxabán 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente con sca será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con rivaroxabán tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Mujeres en edad fértil

Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Inserto versión12
- Información para Prescribir versión12

Nueva dosificación:

Posología y método de administración SCA: Posología y método de administración

Método de administración

Vía oral

Dosis habitual recomendada

Después de un síndrome coronario agudo, el régimen de protección vascular recomendado es un comprimido de 2.5 mg de XARELTO® dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis



diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

Duración del tratamiento

Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses.

Después del SCA, los pacientes continúan estando en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

Método y frecuencia de administración

El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg se debe iniciar tan pronto como sea posible después de la estabilización del evento índice de SCA (lo que incluye procedimientos de revascularización). Se debe comenzar la terapia con Xarelto® no antes de 24 horas después del ingreso hospitalario.

Se debe iniciar Xarelto® 2.5 mg al momento en que normalmente se interrumpiría la anticoagulación parenteral.

Se debe tomar un comprimido de 2.5 mg de Xarelto® dos veces al día.

Los comprimidos de 2.5 mg de Xarelto® se pueden tomar con o sin alimentos.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de XARELTO® según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP)-

Posología y método de administración

Método de administración

Uso oral

Dosis usual recomendada

El régimen de dosificación vascular que se recomienda para pacientes con EAC o EAP es un comprimido de XARELTO® 2.5 mg dos veces al día en combinación con una dosis diaria de 75-100 mg de AAS.

Duración del tratamiento

La terapia con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre y cuando el beneficio supere al riesgo.





En pacientes con un evento trombotico agudo o procedimiento vascular que requiere de terapia antiplaquetaria dual, la continuaci3n de Xarelto 2.5 mg dos veces al d1a debe de valorarse dependiendo del tipo de evento o procedimiento y r3gimen antiplaquetario. La seguridad y eficacia de Xarelto 2.5 mg dos veces al d1a en combinaci3n con AAS m1s clopidogrel/ticlopidina se ha estudiado solamente en pacientes con SCA reciente. La terapia antiplaquetaria doble no se ha estudiado en combinaci3n con Xarelto 2.5 mg dos veces al d1a en pacientes con EAC o EAP.

M3todo y frecuencia de administraci3n

En pacientes diagnosticados con EAC o EAP, el tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al d1a en combinaci3n con 75-100 mg de AAS una vez al d1a puede iniciarse en cualquier momento.

Un comprimido de Xarelto® 2.5 mg debe tomarse dos veces al d1a.

Los comprimidos de Xarelto® 2.5 mg pueden tomarse con o sin alimentos.

Dosis olvidada

Si olvida una dosis, el paciente debe continuar con la dosis habitual de Xarelto® 2.5 mg seg3n las recomendaciones, a la hora programada siguiente

Nuevas indicaciones:

Xarelto® administrado en combinaci3n con 1cido acetilsalicilico (AAS) solo, o con AAS m1s clopidogrel o ticlopidina, est1 indicado en la prevenci3n de eventos aterotromboticos en pacientes adultos tras un s1ndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados”).

Xarelto® administrado de forma concomitante con 1cido acetilsalicilico (ASA), est1 indicado para la prevenci3n de eventos aterotromboticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial perif3rica (EAP) sintom1tica con alto riesgo de eventos isqu3micos

CONCEPTO: Revisada la documentaci3n allegada, la Sala Especializada de Mol3culas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biol3gicos de la Comisi3n Revisora considera que el interesado debe allegar informaci3n cl1nica adicional que muestre un balance riesgo beneficio favorable, dado que lo anexo muestra una discreta disminuci3n del riesgo de un desenlace compuesto (4.1%- rivaroxab1n/ASA vs 5.4%-ASA) a costa de un mayor n3mero de eventos hemorr1gicos mayores (3.1%rivaroxab1n/ASA vs 1.9%-ASA).





3.1.2.10. FLUIMUCIL ®

Expediente : 19940454
Radicado : 20181187959
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Zambon Colombia S.A.

Composición:
Cada ampolla por 3mL contiene 300mg de N-Acetilcisteína

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:

- Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.
- La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución en pacientes con insuficiencia respiratoria severa y a pacientes asmáticos.

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 vía de administración
- Modificación de indicaciones

Nueva vía de administración:

Intramuscular – Intravenosa – Inhalatoria

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.

La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Mucolítico



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

- **Modificación de vía de administración**
- **Modificación de indicaciones**

Nueva vía de administración:
Intramuscular – Intravenosa – Inhalatoria

Nuevas indicaciones:

Coadyuvante en la intoxicación por acetaminofén.

La N-acetilcisteína está indicada junto con un esquema de hidratación a altas dosis como medida nefroprotectora, en pacientes que requieran el uso de medios de contraste intravenosa y se encuentra en riesgo de desarrollar nefropatía.

Mucolítico

3.2 MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.2.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.2.1.1. DUAVIVE® 0.45 MG/20 MG TABLETAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Expediente : 20142332
Radicado : 20181051494 / 20181177171
Fecha : 31/08/2018
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada tabletas de liberación modificada contiene 0.45mg de Estrógenos conjugados + 20mg de Bazedoxifeno

Forma farmacéutica: Tabletatas de liberación modificada

Indicaciones:

Duavive está indicado en mujeres con útero para:

- Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves asociados con menopausia
- Tratamiento para síntomas de deficiencia de estrógeno asociados con la menopausia
- Prevención de la osteoporosis postmenopáusica
- Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

Contraindicaciones:

- Tromboembolismo venoso activo o antecedentes del mismo
- Tromboembolismo arterial activo o antecedentes del mismo (ej. infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, apoplejía y accidente isquémico transitorio.)
- Hipersensibilidad a estrógenos, bazedoxifeno o a algún ingrediente
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada
- Cáncer de mama confirmado, sospecha o antecedentes del mismo
- Neoplasia dependiente de estrógenos confirmada o sospecha de ésta
- Disfunción hepática o hepatopatía confirmadas
- Deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina confirmada u otras enfermedades trombofílicas confirmadas
- Embarazo, mujeres que pueden quedar embarazadas y madres lactantes

Precauciones y advertencias:**Advertencias:**

Si ocurre un evento de tromboembolismo venoso, un accidente cerebrovascular o cuando se sospeche de los mismos, el producto debe interrumpirse inmediatamente. Suspender el producto al menos 4 a 6 semanas antes de cirugías asociadas con aumento de riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada. Las mujeres están tomando Duavive no deben tomar estrógenos adicionales ya que esto podría aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial. La seguridad de Duavive en mujeres premenopáusicas no se ha establecido, y no se recomienda su uso. Si ocurre pancreatitis deberá considerarse la interrupción del producto.

Precauciones:

Se debe tener precaución en pacientes con hipertrigliceridemia confirmada. Los estrógenos solos pueden causar retención de líquidos y por lo tanto las mujeres con condiciones tales como insuficiencia cardíaca o renal deben controlarse cuidadosamente cuando se les prescribe Duavive. Las pacientes con insuficiencia



renal terminal deben ser controladas estrictamente debido a que se espera que el nivel de estrógenos circulantes aumente. Para las mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con utilización en el pasado de estrógenos o con embarazo, deberá tenerse precaución y en caso de presentarse, deberá interrumpirse Duavive.

Reacciones adversas:

Clase de Sistema de Órganos	Muy Frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco Frecuentes $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Infecciones e Infestaciones		Infección micótica vulvovaginal		
Trastornos Vasculares				Eventos tromboembólicos venosos (incluida trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis	
Trastornos Musculoesquelético y del tejido conectivo		Espasmos musculares		
Investigaciones		Aumento de los triglicéridos, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa		

Interacciones:



Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

A continuación se indican los resultados obtenidos de un estudio clínico de interacción entre fármaco-fármaco realizado con DUAVIVE, así como también los resultados de ensayos de monoterapia con Estrógenos Conjugados o bazedoxifeno, componentes de Duavive.

Citocromo P450

Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos son parcialmente metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Sin embargo, en un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco, la administración repetida de 200 mg de itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, tuvo un impacto mínimo en la farmacocinética de estrógeno conjugados (medida por estrona y equilina) y bazedoxifeno cuando se administró con una dosis única de CE 0,45 mg / bazedoxifeno 20 mg.

Bazedoxifeno se somete poco o nada al metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP).

Bazedoxifeno no induce o inhibe las actividades de las principales isoenzimas CYP. Los datos in vitro sugieren que bazedoxifeno probablemente no interactúe con los medicamentos coadministrados vía el metabolismo mediado por CYP.

Uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Bazedoxifeno se somete al metabolismo por enzimas UGT en el tracto intestinal y el hígado. El metabolismo de bazedoxifeno puede aumentarse por la utilización concomitante de sustancias conocidas por inducir UGT, tales como rifampina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína conllevando potencialmente a disminución de las concentraciones sistémicas de bazedoxifeno. La reducción en la exposición a bazedoxifeno puede asociarse con aumento del riesgo de hiperplasia endometrial. Si el sangrado o el manchado aparecen después de algún tiempo bajo tratamiento o continúa después de que se ha interrumpido el tratamiento, deberá investigarse la razón, que puede incluir biopsia endometrial para excluir cáncer endometrial.

Ibuprofeno

La farmacocinética de bazedoxifeno e ibuprofeno no se alteran significativamente cuando se administran concomitantemente.

Atorvastatina





La administración concomitante de bazedoxifeno (40 mg al día) y atorvastatina (20 mg, única dosis) a mujeres postmenopáusicas sanas no afectó la farmacocinética de bazedoxifeno, atorvastatina o sus metabolitos activos.

Azitromicina

La farmacocinética de bazedoxifeno no se alteró significativamente cuando se co-administró con azitromicina.

Hidróxido de aluminio y magnesio

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes de los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio con bazedoxifeno.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas

Bazedoxifeno presenta alta unión a proteínas plasmáticas. Los estudios in vitro mostraron que la unión a las proteínas de warfarina, diazepam o digoxina no fue alterada por bazedoxifeno. De manera similar, la unión a proteínas de bazedoxifeno no fue alterada por estos medicamentos. Por lo tanto, interacciones medicamentosas debidas a alteraciones de la unión a proteínas entre bazedoxifeno y warfarina, diazepam o digoxina se consideran improbables.

Interacciones entre el medicamento y pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se observaron los siguientes resultados de laboratorio en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

- Aumento del colesterol HDL plasmático, reducción de las concentraciones del colesterol total y el colesterol LDL, aumento de las concentraciones de triglicéridos. Disminución en Lp (a) y aumento en Apo A1 y disminución en Apo B.
- Disminución en la actividad de la antitrombina III y fibrinógeno.
- Aumentos leves, con respecto al inicio, en la actividad plasminógena.
- Ningún efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, o concentraciones séricas de dímero D.

Ningún cambio significativo en la glucosa en ayunas, insulina en ayunas o concentraciones de proteína C reactiva.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:





Duavive contiene Estrógenos Conjugados y Bazedoxifeno. Las mujeres que están tomando Duavive no deben tomar gestágenos, estrógenos adicionales o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE). Duavive puede administrarse a cualquier hora del día, independiente de las comidas. Las tabletas deberán ingerirse enteras. Las mujeres que están tomando Duavive deben agregar suplementos de calcio y/o vitamina D a la dieta si el consumo diario es inadecuado.

Si una dosis de Duavive se omite, las pacientes deben tomarla tan pronto como lo recuerden a menos que ya sea la hora de la siguiente dosis programada. No deberán tomarse dos dosis al mismo tiempo.

Duavive debe utilizarse a la dosis eficaz más baja y por un periodo consistente con las metas de tratamiento y los beneficios y riesgos para cada mujer. Las mujeres deberán reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento continúa siendo necesario. La seguridad y eficacia de Duavive se ha evaluado en ensayos clínicos de hasta 2 años de duración.

Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves asociados con menopausia

Las dosis recomendadas para Duavive es EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Tratamiento de síntomas de deficiencia de estrógeno asociados con la menopausia

Las dosis recomendadas para Duavive es Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica

Las dosis recomendadas para Duavive son Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica

Las dosis recomendadas para Duavive es Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Utilización en pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Estrógenos Conjugados /bazedoxifeno no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda la utilización en esta población.

Utilización en pacientes adultos mayores





Estrógenos Conjugados /bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres mayores de 75 años de edad. En 224 mujeres incluidas en ensayos clínicos, entre 65 y 75 años de edad, no se requirieron ajustes de la dosis.

Utilización en niños

Duavive no está indicado para utilización pediátrica.

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. 2018008621 emitido mediante Acta No. 06 de 2018, numeral 3.2.1.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181177171

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente indicación:

Composición: Cada tabletas de liberación modificada contiene 0.45mg de Estrógenos conjugados + 20mg de Bazedoxifeno

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación modificada

Indicaciones: tratamiento de los síntomas graves de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos.

La experiencia con el tratamiento en mujeres de más de 65 años es limitada.

**Contraindicaciones:**

- Tromboembolismo venoso activo o antecedentes del mismo
- Tromboembolismo arterial activo o antecedentes del mismo (ej. infarto de miocardio, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, apoplejía y accidente isquémico transitorio.)
- Hipersensibilidad a estrógenos, bazedoxifeno o a algún ingrediente
- Hemorragia uterina anormal no diagnosticada
- Cáncer de mama confirmado, sospecha o antecedentes del mismo
- Neoplasia dependiente de estrógenos confirmada o sospecha de ésta
- Disfunción hepática o hepatopatía confirmadas
- Deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina confirmada u otras enfermedades trombofílicas confirmadas
- Embarazo, mujeres que pueden quedar embarazadas y madres lactantes

Precauciones y advertencias:**Advertencias:**

Si ocurre un evento de tromboembolismo venoso, un accidente cerebrovascular o cuando se sospeche de los mismos, el producto debe interrumpirse inmediatamente. Suspender el producto al menos 4 a 6 semanas antes de cirugías asociadas con aumento de riesgo de tromboembolismo, o durante períodos de inmovilización prolongada. Las mujeres están tomando Duavive no deben tomar estrógenos adicionales ya que esto podría aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial. La seguridad de Duavive en mujeres premenopáusicas no se ha establecido, y no se recomienda su uso. Si ocurre pancreatitis deberá considerarse la interrupción del producto.

Precauciones:

Se debe tener precaución en pacientes con hipertrigliceridemia confirmada. Los estrógenos solos pueden causar retención de líquidos y por lo tanto las mujeres con condiciones tales como insuficiencia cardíaca o renal deben controlarse cuidadosamente cuando se les prescribe Duavive. Las pacientes con insuficiencia renal terminal deben ser controladas estrictamente debido a que se espera que el nivel de estrógenos circulantes aumente. Para las mujeres con antecedentes de ictericia colestásica asociada con utilización en el pasado de estrógenos o con embarazo, deberá tenerse precaución y en caso de presentarse, deberá interrumpirse Duavive.

Reacciones adversas:

Clase de Sistema de	Muy	Frecuentes	Poco	Raros
---------------------	-----	------------	------	-------





Órganos	Frecuentes ≥ 1/10	≥1/100 a <1/10	Frecuentes ≥1/1000 a <1/100	≥1/10.000 a <1/1.000
Infecciones e Infestaciones		Infección micótica vulvovaginal		
Trastornos Vasculares				Eventos tromboembólicos venosos (incluida trombosis venosa profunda, tromboflebitis, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana)
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares			Colecistitis	
Trastornos Musculoesquelético y del tejido conectivo		Espasmos musculares		
Investigaciones		Aumento de los triglicéridos, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento del aspartato aminotransferasa		

Interacciones:**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

A continuación se indican los resultados obtenidos de un estudio clínico de interacción entre fármaco-fármaco realizado con DUAVIVE, así como también los resultados de ensayos de monoterapia con Estrógenos Conjugados o bazedoxifeno, componentes de Duavive.

Citocromo P450



Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que los estrógenos son parcialmente metabolizados por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Sin embargo, en un estudio clínico de interacción fármaco-fármaco, la administración repetida de 200 mg de itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A4, tuvo un impacto mínimo en la farmacocinética de estrógeno conjugados (medida por estrona y equilina) y bazedoxifeno cuando se administró con una dosis única de CE 0,45 mg / bazedoxifeno 20 mg.

Bazedoxifeno se somete poco o nada al metabolismo mediado por el citocromo P450 (CYP).

Bazedoxifeno no induce o inhibe las actividades de las principales isoenzimas CYP. Los datos in vitro sugieren que bazedoxifeno probablemente no interactúe con los medicamentos coadministrados vía el metabolismo mediado por CYP.

Uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT)

Bazedoxifeno se somete al metabolismo por enzimas UGT en el tracto intestinal y el hígado. El metabolismo de bazedoxifeno puede aumentarse por la utilización concomitante de sustancias conocidas por inducir UGT, tales como rifampina, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína conllevando potencialmente a disminución de las concentraciones sistémicas de bazedoxifeno. La reducción en la exposición a bazedoxifeno puede asociarse con aumento del riesgo de hiperplasia endometrial. Si el sangrado o el manchado aparecen después de algún tiempo bajo tratamiento o continúa después de que se ha interrumpido el tratamiento, deberá investigarse la razón, que puede incluir biopsia endometrial para excluir cáncer endometrial.

Ibuprofeno

La farmacocinética de bazedoxifeno e ibuprofeno no se alteran significativamente cuando se administran concomitantemente.

Atorvastatina

La administración concomitante de bazedoxifeno (40 mg al día) y atorvastatina (20 mg, única dosis) a mujeres postmenopáusicas sanas no afectó la farmacocinética de bazedoxifeno, atorvastatina o sus metabolitos activos.

Azitromicina

La farmacocinética de bazedoxifeno no se alteró significativamente cuando se co-administró con azitromicina.



Hidróxido de aluminio y magnesio

No existen interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes de los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y magnesio con bazedoxifeno.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas

Bazedoxifeno presenta alta unión a proteínas plasmáticas. Los estudios in vitro mostraron que la unión a las proteínas de warfarina, diazepam o digoxina no fue alterada por bazedoxifeno. De manera similar, la unión a proteínas de bazedoxifeno no fue alterada por estos medicamentos. Por lo tanto, interacciones medicamentosas debidas a alteraciones de la unión a proteínas entre bazedoxifeno y warfarina, diazepam o digoxina se consideran improbables.

Interacciones entre el medicamento y pruebas de laboratorio

En los ensayos clínicos de hasta 2 años de duración, se observaron los siguientes resultados de laboratorio en mujeres tratadas con EC/bazedoxifeno.

- Aumento del colesterol HDL plasmático, reducción de las concentraciones del colesterol total y el colesterol LDL, aumento de las concentraciones de triglicéridos. Disminución en Lp (a) y aumento en Apo A1 y disminución en Apo B.
- Disminución en la actividad de la antitrombina III y fibrinógeno.
- Aumentos leves, con respecto al inicio, en la actividad plasminógena.
- Ningún efecto sobre el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina, o concentraciones séricas de dímero D.

Ningún cambio significativo en la glucosa en ayunas, insulina en ayunas o concentraciones de proteína C reactiva.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

Duavive contiene Estrógenos Conjugados y Bazedoxifeno. Las mujeres que están tomando Duavive no deben tomar gestágenos, estrógenos adicionales o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE). Duavive puede administrarse a cualquier hora del día, independiente de las comidas. Las tabletas deberán ingerirse enteras. Las mujeres que están tomando Duavive deben agregar suplementos de calcio y/o vitamina D a la dieta si el consumo diario es inadecuado.



Si una dosis de Duavive se omite, las pacientes deben tomarla tan pronto como lo recuerden a menos que ya sea la hora de la siguiente dosis programada. No deberán tomarse dos dosis al mismo tiempo.

Duavive debe utilizarse a la dosis eficaz más baja y por un periodo consistente con las metas de tratamiento y los beneficios y riesgos para cada mujer. Las mujeres deberán reevaluarse periódicamente según sea clínicamente apropiado para determinar si el tratamiento continúa siendo necesario. La seguridad y eficacia de Duavive se ha evaluado en ensayos clínicos de hasta 2 años de duración.

Tratamiento de síntomas vasomotores moderados a graves asociados con menopausia

Las dosis recomendadas para Duavive es EC 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Tratamiento de síntomas de deficiencia de estrógeno asociados con la menopausia

Las dosis recomendadas para Duavive es Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Prevención de la osteoporosis postmenopáusica

Las dosis recomendadas para Duavive son Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica

Las dosis recomendadas para Duavive es Estrógenos Conjugados 0,45 mg/bazedoxifeno 20 mg, ingerir una sola tableta por vía oral, una vez al día.

Utilización en pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Estrógenos Conjugados /bazedoxifeno no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda la utilización en esta población.

Utilización en pacientes adultos mayores

Estrógenos Conjugados /bazedoxifeno no se ha estudiado en mujeres mayores de 75 años de edad. En 224 mujeres incluidas en ensayos clínicos, entre 65 y 75 años de edad, no se requirieron ajustes de la dosis.

Utilización en niños

Duavive no está indicado para utilización pediátrica.



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.11.0.N30

La información para prescribir se recomienda negar puesto que no se ajusta al presente concepto.

Una vez revisada la respuesta emitida para los requerimientos realizados en cuanto a plan de gestión de riesgos (PGR), se considera que cumple con lo solicitado, sin embargo, frente a las "actividades promocionales" referidas es importante resaltar que las mismas deben ejecutarse en cumplimiento de la normatividad vigente. Se solicita mantener informado al grupo de farmacovigilancia de cambios de seguridad que se presenten durante el desarrollo de los estudios propuesto post-comercialización y que afecten el perfil riesgo / beneficio 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.

3.2.1.3. BRINEURA® CERLIPONASA ALFA 150mg/5mL

Expediente : 20142418
Radicado : 20181052726 / 20181183850
Fecha : 10/09/2018
Interesado : Biomarin Colombia Ltda
Fabricante : Vetter Pharma Fertigung GmBH&Co.KG.

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

Forma Farmacéutica: Solución para infusión intracerebroventricular

Indicaciones:



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

Contraindicaciones:

- Pacientes con CLN2 con derivación ventriculoperitoneal.
- No se debe administrar Brineura si hay signos y síntomas fuga aguda o falla del dispositivo de acceso intracerebroventricular, o infección relacionada con el dispositivo.
- Reacción anafiláctica potencialmente mortal al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1, si fracasa la re-administración

Precauciones y advertencias:

Brineura se debe administrar usando una técnica aséptica para reducir el riesgo de infección. En pacientes tratados con Brineura, se observaron infecciones relacionadas con el dispositivo médico de acceso intracerebroventricular, incluidas infecciones subclínicas y meningitis. Puede haber meningitis con los siguientes síntomas: fiebre, dolor de cabeza, rigidez de la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, vómitos y cambios en el estado mental. En estudios clínicos, se administraron antibióticos, se reemplazó el dispositivo de acceso intracerebroventricular y se continuó el tratamiento con Brineura.

Los profesionales de la salud deben inspeccionar el cuero cabelludo para verificar la integridad de la piel y garantizar que no haya un compromiso del dispositivo de acceso intracerebroventricular antes de cada infusión. Los signos comunes de fugas del dispositivo y fallo del dispositivo incluyen inflamación, eritema del cuero cabelludo, extravasación de fluidos o protuberancias en el cuero cabelludo alrededor del dispositivo de acceso intracerebroventricular o sobre el dispositivo.

Se debe inspeccionar el sitio de infusión y se debe verificar la permeabilidad para detectar una fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular, una falla o infección antes de iniciar la infusión de Brineura (consulte la sección 4.2 y 4.3). Es posible que los signos y síntomas de las infecciones relacionadas con el dispositivo no sean evidentes; por lo tanto, se deben enviar rutinariamente muestras de LCR para su análisis a fin de detectar infecciones subclínicas del dispositivo. Es posible que se necesite consultar a un neurocirujano para confirmar la integridad del dispositivo.

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



La degradación del material del reservorio del dispositivo de acceso intracerebroventricular ocurre después de largos períodos de uso como se confirmó en pruebas de laboratorio y se observó en los ensayos clínicos dentro de aproximadamente 4 años de uso. Se debe considerar el reemplazo del dispositivo de acceso antes de los 4 años de administración regular de Brineura.

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

Monitoreo clínico y cardiovascular

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

Se debe realizar un monitoreo con electrocardiograma (ECG) durante la infusión en pacientes con antecedentes de bradicardia, trastorno de conducción o con enfermedad cardíaca estructural, ya que algunos pacientes con CLN2 pueden desarrollar trastornos de la conducción o enfermedad cardíaca. En pacientes con función cardíaca normal, se deben hacer evaluaciones regulares con ECG de 12 derivaciones cada 6 meses.

Reacciones sistémicas agudas de hipersensibilidad

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

Reacciones adversas:

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



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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación, por aparatos y sistemas, y frecuencia, siguiendo la convención de frecuencia del MedDRA, definida como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy infrecuente ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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

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

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

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

^c Separación de la aguja de infusión



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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Complicaciones relacionadas con el dispositivo

Se observaron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo en 12 de 24 (50%) pacientes. Las reacciones adversas relacionadas con el dispositivo incluyeron infección, complicaciones relacionadas con el sistema de administración y pleocitosis. Nueve de esos pacientes (38%) experimentaron reacciones adversas, que involucraron complicaciones de los accesorios no implantados del sistema de administración. Cuatro pacientes (16%) tuvieron reacciones adversas relacionadas con el dispositivo que requirieron intervención médica, incluidos dos pacientes (8%) con infección del SNC (Sistema Nervioso Central) relacionada con el dispositivo de acceso intracerebroventricular y un paciente (4%) cada uno con fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular y otro con pleocitosis (consulte la sección 4.4). Durante los estudios clínicos en la semana 96, se informaron un total de 3 infecciones sobre 1420 infusiones (0,2%).

Convulsiones

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

Hipersensibilidad

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

Inmunogenicidad

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) tanto en suero como en LCR en 79 % y 33 % respectivamente, de los pacientes tratados con cerliponasa alfa durante un período de observación de hasta 161 semanas. No se





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

Población pediátrica

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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Intracerebroventricular

Dosificación y Grupo etario:

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

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

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

Ajustes de la dosis

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

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





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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Poblaciones pediátricas

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

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

Tabla 1: Dosis y volumen de Brineura

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

Condición de venta:

Venta con fórmula médica



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018008900 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.2.1.3., con el fin de continuar con el proceso de 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. 20181183850
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181183850

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

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

Forma Farmacéutica: Solución para infusión intracerebroventricular

Indicaciones:

Cerliponasa alfa está indicado para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de HAMBURG con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. Se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente

Contraindicaciones:



- Pacientes con CLN2 con derivación ventriculoperitoneal.
- No se debe administrar Brineura si hay signos y síntomas fuga aguda o falla del dispositivo de acceso intracerebroventricular, o infección relacionada con el dispositivo.
- Reacción anafiláctica potencialmente mortal al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados en la sección 6.1, si fracasa la re-administración

Precauciones y advertencias:

-Que no tenga enfermedad neurológica concomitante que cause deterioro cognitivo

-Convulsiones no relacionanas con el CLN2

-Que requiera soporte ventilatorio excepto soporte no invasivo en la noche

Brineura se debe administrar usando una técnica aséptica para reducir el riesgo de infección. En pacientes tratados con Brineura, se observaron infecciones relacionadas con el dispositivo médico de acceso intracerebroventricular, incluidas infecciones subclínicas y meningitis. Puede haber meningitis con los siguientes síntomas: fiebre, dolor de cabeza, rigidez de la nuca, sensibilidad a la luz, náuseas, vómitos y cambios en el estado mental. En estudios clínicos, se administraron antibióticos, se reemplazó el dispositivo de acceso intracerebroventricular y se continuó el tratamiento con Brineura.

Los profesionales de la salud deben inspeccionar el cuero cabelludo para verificar la integridad de la piel y garantizar que no haya un compromiso del dispositivo de acceso intracerebroventricular antes de cada infusión. Los signos comunes de fugas del dispositivo y fallo del dispositivo incluyen inflamación, eritema del cuero cabelludo, extravasación de fluidos o protuberancias en el cuero cabelludo alrededor del dispositivo de acceso intracerebroventricular o sobre el dispositivo.

Se debe inspeccionar el sitio de infusión y se debe verificar la permeabilidad para detectar una fuga del dispositivo de acceso intracerebroventricular, una falla o infección antes de iniciar la infusión de Brineura (consulte la sección 4.2 y 4.3). Es posible que los signos y síntomas de las infecciones relacionadas con el dispositivo no sean evidentes; por lo tanto, se deben enviar rutinariamente muestras de LCR para su análisis a fin de detectar infecciones subclínicas del dispositivo. Es posible que se necesite consultar a un neurocirujano para confirmar la integridad del dispositivo.



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

La degradación del material del reservorio del dispositivo de acceso intracerebroventricular ocurre después de largos períodos de uso como se confirmó en pruebas de laboratorio y se observó en los ensayos clínicos dentro de aproximadamente 4 años de uso. Se debe considerar el reemplazo del dispositivo de acceso antes de los 4 años de administración regular de Brineura.

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

Monitoreo clínico y cardiovascular

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

Se debe realizar un monitoreo con electrocardiograma (ECG) durante la infusión en pacientes con antecedentes de bradicardia, trastorno de conducción o con enfermedad cardíaca estructural, ya que algunos pacientes con CLN2 pueden desarrollar trastornos de la conducción o enfermedad cardíaca. En pacientes con función cardíaca normal, se deben hacer evaluaciones regulares con ECG de 12 derivaciones cada 6 meses.

Reacciones sistémicas agudas de hipersensibilidad

No se ha informado anafilaxia con el uso de Brineura durante los estudios clínicos; sin embargo, debido al potencial de anafilaxia, debe haber soporte médico apropiado disponible en forma inmediata cuando se administra Brineura. Si ocurre anafilaxia, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento médico adecuado. Observe a los pacientes cuidadosamente durante





la infusión y después de esta. Informe a los pacientes/cuidadores cuáles son los signos y síntomas de anafilaxia e indíqueles que busquen atención médica de inmediato si aparecen signos y síntomas

Reacciones adversas:

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

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

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas se enumeran a continuación, por aparatos y sistemas, y frecuencia, siguiendo la convención de frecuencia del MedDRA, definida como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuente ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy infrecuente ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.



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

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

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

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

^c Separación de la aguja de infusión

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Complicaciones relacionadas con el dispositivo

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



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

Convulsiones

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

Hipersensibilidad

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

Inmunogenicidad

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

Población pediátrica





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

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción.

Vía de administración:

Intracerebroventricular

Dosificación y Grupo etario:

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

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

Ajustes de la dosis

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

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

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Poblaciones pediátricas



Todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Brineura en niños menores de 3 años. Hay datos limitados sobre niños de 2 años y no hay datos clínicos disponibles en niños menores de 2 años.

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

Tabla 1: Dosis y volumen de Brineura

Grupos etarios	Dosis total administrada semana por medio (mg)	Volumen de la solución Brineura (mL)
<u>3</u> años o más	300	10

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N210 únicamente para el tratamiento de la enfermedad lipofuscinosis neuronal ceroid tipo 2 (neuronal ceroid lipofuscinosis type 2, CLN2) en pacientes de 3 a 15 años, también conocida como deficiencia de tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) con diagnóstico confirmado por actividad enzimática TPP1 y análisis de genotipo CLN2 y puntuación de 3-6 en los dominios motor y lenguaje en la escala de HAMBURG con al menos un punto en cada uno de estos dos dominios.

El inserto y la información para prescribir se recomiendan negar puesto que no se ajustan al presente concepto.

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

El plan de gestión de riesgos debe presentarse junto con la solicitud de Registro Sanitario para el análisis por parte del grupo Programas Especiales – Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.



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

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

Expediente : 20143749
Radicado : 20181075401 / 20181187711
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.
Fabricante : Cook Pharmica LLC

Composición:

Cada mL contiene 500mg de Durvalumab

Cada mL contiene 120mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones inmunomediadas: Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis, 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.

Reacciones adversas:

Efectos no deseados

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMFINZI® como agente único en 1889 pacientes en la base de datos de seguridad combinada, la cual incluye el Estudio PACIFIC (un estudio aleatorizado, placebo-controlado, que enroló pacientes con NSCLC localmente avanzado, incluyendo 475 en el brazo de tratamiento con IMFINZI®), el Estudio 1108, y un estudio adicional abierto, de brazo único, que enroló 444 pacientes con cáncer pulmonar metastásico. En todos los estudios, se administró IMFINZI® a una dosis de 10 mg/kg vía intravenosa cada 2 semanas.

En el conjunto de datos de seguridad combinados de monoterapia con durvalumab 10 mg/kg (n = 1.889), las reacciones adversas más frecuente fueron tos (26.5%), diarrea (17.4%) y erupción cutánea (rash) (17%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 2 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad combinados. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$



a < 1/100); raro ($\geq 1/10,000$ a < 1/1000); muy raro (< 1/10,000); no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con IMFINZI® a una dosis de 10 mg/kg

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ productiva Tos	Muy frecuente	500 (26.5%)	Poco frecuente	9 (0.5%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	88 (4.7%)	Poco frecuente	14 (0.7%)
	Disfonía	Frecuente	62 (3.3%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	7 (0.4%)		0
Trastornos hepato biliares	Aspartato aminotransferasa aumentada o alanino aminotransferasa aumentada ^b	Frecuente	185 (9.8%)	Frecuente	60 (3.2%)
	Hepatitis ^{a,c}	Infrecuente	14 (0.7%)	Poco frecuente	6 (0.3%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	329 (17.4%)	Poco frecuente	14 (0.7%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	300 (15.9%)	Poco frecuente	46 (2.4%)
	Colitis ^e	Frecuente	21 (1.1%)	Poco frecuente	7 (0.4%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^f	Frecuente	179 (9.5%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	115 (6.1%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Infrecuente	13 (0.7%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	1 (< 0.1%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	75 (4.0%)	Poco frecuente	3 (0.2%)



	Disuria	Frecuente	31 (1.6%)		0
	Nefritis ^h	Poco frecuente	6 (0.3%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ⁱ	Muy frecuente	322 (17.0%)	Poco frecuente	11 (0.6%)
	Prurito ^j	Muy frecuente	225 (11.9%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Infrecuentes	15 (0.8%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Sudores nocturnos	Frecuentes	37 (2.0%)	Raros	1 (< 0.1%)
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	288 (15.2%)	Poco frecuente	8 (0.4%)
	Edema periférico	Frecuente	198 (10.5%)	Poco frecuente	4 (0.2%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^k	Muy frecuentes	288 (15.2%)	Poco frecuentes	5 (0.3%)
	Neumonía ^{a,l}	Frecuente	174 (9.2%)	Frecuente	68 (3.6%)
	Candidiasis oral	Frecuente	49 (2.6%)		0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^m	Frecuente	36 (1.9%)		0
	Influenza	Frecuente	26 (1.4%)		0
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	140 (7.4%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	3 (0.2%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Polimiositis ⁱ	No reportada ⁿ		No reportada ⁿ	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^o	Frecuente	27 (1.4%)	Poco frecuente	5 (0.3%)

^a Incluyendo desenlace fatal.

^b Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.



- ^c Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, and hepatotoxicidad.
- ^d Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.
- ^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.
- ^f Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- ^g Incluye hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, tiroiditis, tiroiditis subaguda y enfermedad de Basedow.
- ^h Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- ⁱ Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.
- ^j Incluye prurito generalizado y prurito.
- ^k Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
- ^l Incluye infección pulmonar, neumocistosis, neumonía jirovecii, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía por hemophilus, neumonía por klebsiella, neumonía necrotizante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- ^m Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- ⁿ Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- ^o Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 3 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados.

Tabla 3. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	1814	510 (28.1%)	53 (2.9%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	1808	574 (28.6%)	74 (4.1%)
Creatinina aumentada	1811	285 (15.7%)	6 (0.3%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	1889	362 (19.2%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	1889	358 (19.0%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonitis inmunomediada

En el estudio PACIFIC, en pacientes con CPCNP irreseccable localmente avanzado (n = 475 en el grupo con IMFINZI® y n = 234 en el grupo con placebo) que habían



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

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI® en monoterapia (n = 1889 múltiples tipos de tumores), se presentó neumonitis inmunomediada en 79 (4.2%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 12 (0.6%) pacientes, Grado 4 en 1 (< 0.1%) paciente, y Grado 5 en 5 (0.3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 53 días (rango: 1-341 días). Cuarenta y cinco de los 79 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 2 pacientes también recibieron infliximab. IMFINZI® se interrumpió en 26 pacientes. La resolución se produjo en 42 pacientes. Se desarrolló neumonitis inmunomediada con mayor frecuencia en pacientes del estudio PACIFIC que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio (10.7%) que en los otros pacientes en la base de datos de seguridad combinada (2.0%).

Hepatitis inmunomediada

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

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





micofenolato. IMFINZI® se interrumpió en 4 pacientes. La resolución se produjo en 12 pacientes.

Colitis inmunomediada

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

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo

En el estudio PACIFIC, se desarrolló hipotiroidismo inmunomediado en 44 (9.3%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 3 (1.3%) pacientes en el grupo con placebo, incluyendo Grado 3 en 1 (0.2%) paciente en IMFINZI® frente 0 pacientes en placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 106.5 días (rango: 13-377 días) frente a 98 días (rango: 0-99 días) en el grupo con placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 41 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal. En el grupo con placebo, los 3 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal.

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

Hipertiroidismo



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

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

Insuficiencia suprarrenal

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

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

Diabetes mellitus tipo 1

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

Hipofisitis/Hipopituitarismo

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





Nefritis inmunomediada

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

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

Erupción inmunomediada

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

En el grupo con placebo, el paciente recibió corticosteroides sistémicos. En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI® en monoterapia, se presentó erupción o dermatitis inmunomediada en 30 (1.6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 7 (0.4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 74 días (rango: 1-365 días). Once de los 30 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI® se interrumpió en 2 pacientes. La resolución se produjo en 18 pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se desarrollaron reacciones relacionadas con la infusión en 9 (1.9%) pacientes en el estudio PACIFIC. En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI® en monoterapia, se reportaron reacciones relacionadas con la infusión en 35 (1.9%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 5 (0.3%) pacientes.





No hubo eventos Grado 4 o 5.

Tabla de reacciones adversas al medicamento correspondientes al estudio pivotal PACIFIC

Estudio PACIFIC - CPCNP localmente avanzado

La Tabla 8 enumera la incidencia de reacciones adversas reportadas en los pacientes del estudio PACIFIC estimada con base en la frecuencia de ese tipo de evento adverso, independientemente de la causalidad evaluada por el investigador. Para las reacciones adversas que no se observaron en el estudio PACIFIC, la frecuencia estimada se basa en la frecuencia de eventos adversos (independientemente de la causalidad) del grupo de monoterapia.

Tabla 8. Reacciones adversas al medicamento en pacientes con CPCNP localmente avanzado tratados con 10 mg/kg de IMFINZI cada 2 semanas

Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Neumonitis ^a	Muy frecuente	60 (12.6%)	8 (1.7%)	Frecuente	18 (7.7%)	4 (1.7%)
	Tos/tos productiva ^b	Muy frecuente	191 (40.2%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	71 (30.3%)	1 (0.4%)
	Disfonía	Frecuente	18 (3.8%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	3 (0.6%)	0	Frecuente	3 (1.3%)	1 (0.4%)
Trastornos hepato biliares	Aumento de la aspartato o alanina aminotransferasa ^c	Frecuente	29 (6.1%)	9 (1.9%)	Frecuente	4 (1.7%)	0
	Hepatitis ^{a, d}	Poco frecuente	3 (0.6%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	87 (18.3%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	44 (18.8%)	3 (1.3%)
	Dolor abdominal ^e	Muy frecuente	48 (10.1%)	2 (0.4%)	Frecuente	14 (6.0%)	1 (0.4%)



Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
		te	)	%)		)	)
	Colitis ^f	Frecuente	5 (1.1%)	1 (0.2%)	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy frecuente	55 (11.6%)	1 (0.2%)	Frecuente	4 (1.7%)	0
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	39 (8.2%)	0	Frecuente	5 (2.1%)	0
	Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	1 (0.2%)	0		0	0
	Diabetes mellitus tipo 1	Poco frecuente	1 (0.2%)	1 (0.2%)		0	0
	Hipofisitis/Hipopituitarismo	No reportado ⁱ			No reportado		
	Diabetes insípida	No reportado ⁱ			No reportado		
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	22 (4.6%)	1 (0.2%)	Frecuente	6 (2.6%)	0
	Disuria	Frecuente	11 (2.3%)	0		0	0
	Nefritis ^j	Poco frecuente	2 (0.4%)	0		0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^k	Muy frecuente	103 (21.7%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	28 (12.0%)	0
	Prurito ^l	Muy frecuente	59 (12.4%)	0	Frecuente	13 (5.6%)	0
	Dermatitis	Frecuente	7 (1.5%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Sudoración nocturna	Frecuente	11 (2.3%)	0		0	0
Trastornos cardíacos	Miocarditis	No reportado			Poco frecuente	1 (0.4)	1 (0.4)



Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
		o ⁱ			n ^{te}	% ^m	% ^m
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Pirexia	Muy frecuente	70 (14.7%)	1 (0.2%)	Frecuente	21 (9.0%)	0
	Edema periférico	Frecuente	37 (7.8%)	0	Frecuente	9 (3.8%)	0
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^{a, n}	Muy frecuente	81 (17.1%)	31 (6.5%)	Muy frecuente	27 (11.5%)	13 (5.6%)
	Infecciones del tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuente	124 (26.1%)	2 (0.4%)	Muy frecuente	45 (19.2%)	0
	Infecciones dentales y de los tejidos blandos orales ^p	Frecuente	17 (3.6%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Candidiasis oral	Frecuente	15 (3.2%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
	Influenza	Frecuente	12 (2.5%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	38 (8.0%)	1 (0.2%)	Frecuente	10 (4.3%)	0
	Miositis	Poco frecuente	2 (0.4%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Polimiositis	No reportado ⁱ			No reportado		
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^q	Frecuente	9 (1.9%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0

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

IMFINZI y el grupo con placebo; en otros ensayos clínicos se reportó hepatitis mortal

^b Incluye tos y tos productiva.

^c Incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas

hepáticas y aumento de las transaminasas.

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



- ^e Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior y dolor en flancos.
- ^f Incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.
- ^g Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- ^h Incluye hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, tiroiditis, tiroiditis subaguda, enfermedad de Basedow.
- ⁱ Eventos no observados en el estudio PACIFIC pero reportados en otros ensayos clínicos (n= 1889), incluyendo miocarditis, hipopituitarismo con diabetes insípida: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4, respectivamente. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI de un estudio clínico patrocinado en curso fuera del conjunto de datos agrupado: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- ^j Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- ^k Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eccema y erupción.
- ^l Incluye prurito generalizado y prurito.
- ^m Un paciente en el grupo con placebo tuvo un evento de miocarditis eosinofílica mortal.
- ⁿ Incluye infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por adenovirus, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por *Haemophilus*, neumonía por *Klebsiella*, neumonía necrosante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- ^o Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior.
- ^p Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- ^q Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con inicio el día de la administración o 1 día después.

La Tabla 9 enumera la incidencia de anomalías de laboratorio reportadas en pacientes con CPCNP irsecable localmente avanzado en el estudio PACIFIC.

Tabla 9 Anomalías de laboratorio que empeoran con respecto al inicio del estudio con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMFINZI

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

**Interacciones:**

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y modo de administración

CPCNP localmente avanzado

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

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

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

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

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



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





Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/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	





Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Erupción o dermatitis inmunomediada	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3		
	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 descontinuar 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 (véase la sección 5.2).

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.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018009001 emitido mediante Acta No. 07 de 2018, numeral 3.2.1.4 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para paciente: Fuente: Doc ID-003822104 Versión 2.0. Basado en: CPIL 21 Agosto 2018.
- Información para prescribir Clave 2-2018. Fecha de preparación de la versión: Septiembre de 2018
- Inserto Profesional: Fuente: Doc ID-003822101 Versión 2.0. Basado en: CDS 21 Agosto 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 07 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.1.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 500mg de Durvalumab

Cada mL contiene 120mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones: 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:

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.

Reacciones adversas:

Efectos no deseados

Resumen general de reacciones adversas al medicamento



Los datos que se describen a continuación reflejan la exposición a IMFINZI® como agente único en 1889 pacientes en la base de datos de seguridad combinada, la cual incluye el Estudio PACIFIC (un estudio aleatorizado, placebo-controlado, que enroló pacientes con NSCLC localmente avanzado, incluyendo 475 en el brazo de tratamiento con IMFINZI®), el Estudio 1108, y un estudio adicional abierto, de brazo único, que enroló 444 pacientes con cáncer pulmonar metastásico. En todos los estudios, se administró IMFINZI® a una dosis de 10 mg/kg vía intravenosa cada 2 semanas.

En el conjunto de datos de seguridad combinados de monoterapia con durvalumab 10 mg/kg (n = 1.889), las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (26.5%), diarrea (17.4%) y erupción cutánea (rash) (17%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 2 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad combinados. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no conocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con IMFINZI® a una dosis de 10 mg/kg

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ productiva	Muy frecuente	500 (26.5%)	Poco frecuente	9 (0.5%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	88 (4.7%)	Poco frecuente	14 (0.7%)
	Disfonía	Frecuente	62 (3.3%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	7 (0.4%)		0



Trastornos hepatobiliares	Aspartato aminotransferasa aumentada ^a o alanino aminotransferasa aumentada ^b	Frecuente	185 (9.8%)	Frecuente	60 (3.2%)
	Hepatitis ^{a,c}	Infrecuente	14 (0.7%)	Poco frecuente	6 (0.3%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	329 (17.4%)	Poco frecuente	14 (0.7%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	300 (15.9%)	Poco frecuente	46 (2.4%)
	Colitis ^e	Frecuente	21 (1.1%)	Poco frecuente	7 (0.4%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^f	Frecuente	179 (9.5%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Hipertiroidismo ^g	Frecuente	115 (6.1%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Infrecuente	13 (0.7%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	1 (< 0.1%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	75 (4.0%)	Poco frecuente	3 (0.2%)
	Disuria	Frecuente	31 (1.6%)		0
	Nefritis ^h	Poco frecuente	6 (0.3%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ⁱ	Muy frecuente	322 (17.0%)	Poco frecuente	11 (0.6%)
	Prurito ^j	Muy frecuente	225 (11.9%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Infrecuentes	15 (0.8%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Sudores nocturnos	Frecuentes	37 (2.0%)	Raros	1 (< 0.1%)
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos generales y	Pirexia	Muy frecuente	288 (15.2%)	Poco frecuente	8 (0.4%)

condiciones del sitio de administración	Edema periférico	Frecuente	198 (10.5%)	Poco frecuente	4 (0.2%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^k	Muy frecuentes	288 (15.2%)	Poco frecuentes	5 (0.3%)
	Neumonía ^{a,l}	Frecuente	174 (9.2%)	Frecuente	68 (3.6%)
	Candidiasis oral	Frecuente	49 (2.6%)		0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^m	Frecuente	36 (1.9%)		0
	Influenza	Frecuente	26 (1.4%)		0
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	140 (7.4%)	Poco frecuente	2 (0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	3 (0.2%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Polimiositis ⁱⁱ	No reportada ⁿ		No reportada ⁿ	
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^o	Frecuente	27 (1.4%)	Poco frecuente	5 (0.3%)

^a Incluyendo desenlace fatal.

^b Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.

^c Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, and hepatotoxicidad.

^d Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.

^e Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.

^f Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.

^g Incluye hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, tiroiditis, tiroiditis subaguda y enfermedad de Basedow.

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

ⁱ Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.

^j Incluye prurito generalizado y prurito.

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

^l Incluye infección pulmonar, neumocistosis, neumonía jirovecii, neumonía, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía por hemophilus, neumonía por klebsiella, neumonía necrotizante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.

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

ⁿ Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.

^o Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 3 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados.

Tabla 3. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	1814	510 (28.1%)	53 (2.9%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	1808	574 (28.6%)	74 (4.1%)
Creatinina aumentada	1811	285 (15.7%)	6 (0.3%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	1889	362 (19.2%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	1889	358 (19.0%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neumonitis inmunomediada

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



con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). La resolución se produjo en 27 pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® frente a 6 en el grupo placebo.

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI® en monoterapia (n = 1889 múltiples tipos de tumores), se presentó neumonitis inmunomediada en 79 (4.2%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 12 (0.6%) pacientes, Grado 4 en 1 (< 0.1%) paciente, y Grado 5 en 5 (0.3%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 53 días (rango: 1-341 días). Cuarenta y cinco de los 79 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 2 pacientes también recibieron infliximab. IMFINZI® se interrumpió en 26 pacientes. La resolución se produjo en 42 pacientes. Se desarrolló neumonitis inmunomediada con mayor frecuencia en pacientes del estudio PACIFIC que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del estudio (10.7%) que en los otros pacientes en la base de datos de seguridad combinada (2.0%).

Hepatitis inmunomediada

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

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

Colitis inmunomediada

En el estudio PACIFIC, se reportó colitis o diarrea inmunomediada en 5 (1.1%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 2 (0.4%) pacientes. En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI® en monoterapia, se presentó colitis o diarrea inmunomediada en 31 (1.6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 6 (0.3%) pacientes y Grado 4 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 74 días (rango: 1-365 días). Dieciséis de los 31





pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab. IMFINZI® se interrumpió en 8 pacientes. La resolución se produjo en 23 pacientes.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo

En el estudio PACIFIC, se desarrolló hipotiroidismo inmunomediado en 44 (9.3%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 3 (1.3%) pacientes en el grupo con placebo, incluyendo Grado 3 en 1 (0.2%) paciente en IMFINZI® frente 0 pacientes en placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 106.5 días (rango: 13-377 días) frente a 98 días (rango: 0-99 días) en el grupo con placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 41 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal. En el grupo con placebo, los 3 pacientes recibieron terapia de reemplazo hormonal.

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

Hipertiroidismo

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

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





por día). Ningún paciente interrumpió IMFINZI® debido a hipertiroidismo. La resolución se produjo en 23 pacientes. Ocho pacientes experimentaron hipotiroidismo después de hipertiroidismo.

Insuficiencia suprarrenal

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

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

Diabetes mellitus tipo 1

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

Hipofisitis/Hipopituitarismo

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

Nefritis inmunomediada

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

En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI® en monoterapia, se desarrolló nefritis inmunomediada en 3 (0.2%) pacientes, incluido un caso Grado





3 en 1 (< 0.1%) paciente. La mediana del tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 95 días (rango: 28-239 días). Dos (0.1%) pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI® se interrumpió en los 3 pacientes. La resolución se produjo en 2 pacientes.

Erupción inmunomediada

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

En el grupo con placebo, el paciente recibió corticosteroides sistémicos. En la base de datos de seguridad combinada con IMFINZI® en monoterapia, se presentó erupción o dermatitis inmunomediada en 30 (1.6%) pacientes, incluyendo casos Grado 3 en 7 (0.4%) pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de los síntomas fue de 74 días (rango: 1-365 días). Once de los 30 pacientes recibieron tratamiento con altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI® se interrumpió en 2 pacientes. La resolución se produjo en 18 pacientes.

Reacciones relacionadas con la infusión

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

Tabla de reacciones adversas al medicamento correspondientes al estudio pivotal PACIFIC

Estudio PACIFIC - CPCNP localmente avanzado



La Tabla 8 enumera la incidencia de reacciones adversas reportadas en los pacientes del estudio PACIFIC estimada con base en la frecuencia de ese tipo de evento adverso, independientemente de la causalidad evaluada por el investigador. Para las reacciones adversas que no se observaron en el estudio PACIFIC, la frecuencia estimada se basa en la frecuencia de eventos adversos (independientemente de la causalidad) del grupo de monoterapia.

Tabla 8. Reacciones adversas al medicamento en pacientes con CPCNP localmente avanzado tratados con 10 mg/kg de IMFINZI cada 2 semanas

Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Neumonitis ^a	Muy frecuente	60 (12.6%)	8 (1.7%)	Frecuente	18 (7.7%)	4 (1.7%)
	Tos/tos productiva ^b	Muy frecuente	191 (40.2%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	71 (30.3%)	1 (0.4%)
	Disfonía	Frecuente	18 (3.8%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	3 (0.6%)	0	Frecuente	3 (1.3%)	1 (0.4%)
Trastornos hepatobiliares	Aumento de la aspartato o alanina aminotransferasa ^c	Frecuente	29 (6.1%)	9 (1.9%)	Frecuente	4 (1.7%)	0
	Hepatitis ^{a, d}	Poco frecuente	3 (0.6%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	87 (18.3%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	44 (18.8%)	3 (1.3%)
	Dolor abdominal ^e	Muy frecuente	48 (10.1%)	2 (0.4%)	Frecuente	14 (6.0%)	1 (0.4%)
	Colitis ^f	Frecuente	5 (1.1%)	1 (0.2%)	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy frecuente	55 (11.6%)	1 (0.2%)	Frecuente	4 (1.7%)	0



Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	39 (8.2%)	0	Frecuente	5 (2.1%)	0
	Insuficiencia suprarrenal	Poco frecuente	1 (0.2%)	0		0	0
	Diabetes mellitus tipo 1	Poco frecuente	1 (0.2%)	1 (0.2%)		0	0
	Hipofisitis/Hipopituitarismo	No reportado ⁱ			No reportado		
	Diabetes insípida	No reportado ⁱ			No reportado		
Trastornos renales y urinarios	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	22 (4.6%)	1 (0.2%)	Frecuente	6 (2.6%)	0
	Disuria	Frecuente	11 (2.3%)	0		0	0
	Nefritis ^j	Poco frecuente	2 (0.4%)	0		0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^k	Muy frecuente	103 (21.7%)	3 (0.6%)	Muy frecuente	28 (12.0%)	0
	Prurito ^l	Muy frecuente	59 (12.4%)	0	Frecuente	13 (5.6%)	0
	Dermatitis	Frecuente	7 (1.5%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Sudoración nocturna	Frecuente	11 (2.3%)	0		0	0
Trastornos cardíacos	Miocarditis	No reportado ⁱ			Poco frecuente	1 (0.4%) ^m	1 (0.4%) ^m
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Pirexia	Muy frecuente	70 (14.7%)	1 (0.2%)	Frecuente	21 (9.0%)	0
	Edema periférico	Frecuente	37 (7.8%)	0	Frecuente	9 (3.8%)	0

Clasificación por órganos y sistemas	Término	IMFINZI® (N = 475)			Placebo (N = 234)		
		Cualquier grado		Grado 3-4	Cualquier grado		Grado 3-4
ón							
Infecciones e infestaciones	Neumonía ^{a, n}	Muy frecuente	81 (17.1%)	31 (6.5%)	Muy frecuente	27 (11.5%)	13 (5.6%)
	Infecciones del tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuente	124 (26.1%)	2 (0.4%)	Muy frecuente	45 (19.2%)	0
	Infecciones dentales y de los tejidos blandos orales ^p	Frecuente	17 (3.6%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Candidiasis oral	Frecuente	15 (3.2%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
	Influenza	Frecuente	12 (2.5%)	0	Poco frecuente	2 (0.9%)	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	38 (8.0%)	1 (0.2%)	Frecuente	10 (4.3%)	0
	Miositis	Poco frecuente	2 (0.4%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0
	Polimiositis	No reportado ⁱ			No reportado		
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^q	Frecuente	9 (1.9%)	0	Poco frecuente	1 (0.4%)	0

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

IMFINZI y el grupo con placebo; en otros ensayos clínicos se reportó hepatitis mortal

^b Incluye tos y tos productiva.

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

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

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

^f Incluye colitis, enteritis, enterocolitis y proctitis.

^g Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.



- ^h Incluye hipertiroidismo, tiroiditis autoinmune, tiroiditis, tiroiditis subaguda, enfermedad de Basedow.
- ⁱ Eventos no observados en el estudio PACIFIC pero reportados en otros ensayos clínicos (n= 1889),
incluyendo miocarditis, hipopituitarismo con diabetes insípida: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4, respectivamente. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI de un estudio clínico patrocinado en curso fuera del conjunto de datos agrupado: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- ^j Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- ^k Incluye erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustulosa, eritema, eccema y erupción.
- ^l Incluye prurito generalizado y prurito.
- ^m Un paciente en el grupo con placebo tuvo un evento de miocarditis eosinofílica mortal.
- ⁿ Incluye infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por adenovirus, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por *Haemophilus*, neumonía por *Klebsiella*, neumonía necrosante, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- ^o Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso periamigdalino, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis e infección del tracto respiratorio superior.
- ^p Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- ^q Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con inicio el día de la administración o 1 día después.

La Tabla 9 enumera la incidencia de anomalías de laboratorio reportadas en pacientes con CPCNP irreseccable localmente avanzado en el estudio PACIFIC.

Tabla 9 Anomalías de laboratorio que empeoran con respecto al inicio del estudio con mayor frecuencia en pacientes tratados con IMFINZI

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



**Interacciones:****Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Vía de administración:**Intravenosa****Dosificación y Grupo etario:****Posología y modo de administración****CPCNP localmente avanzado**

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

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

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

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

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

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



Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/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	



Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Erupción o dermatitis inmunomediada	Grado 2 por > 1 semana	Suspender la dosis ^b	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3		
	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 (véase la sección 5.2).

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.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Condición de venta: Venta con fórmula médica / Uso Institucional

Norma farmacológica: 6.0.0.0N10

En cuanto al plan de gestión del riesgo el interesado persenta respuesta satisfactoria.

Así mismo, la Sala recomienda la protección de la información no divulgada para el producto de la referencia a la luz del Decreto 2085 de 2002, teniendo en cuenta que el principio activo Durvalumab es una nueva entidad química y el interesado demostró ante la Dirección de medicamentos y productos biológicos haber incurrido en un esfuerzo considerable en el desarrollo del producto.

En cuanto al Inserto para paciente, Información para prescribir e Inserto Profesional se deben ajustar al presente concepto

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

3.2.2 MOLÉCULAS COMPETIDORAS

3.2.2.1. INFLIXI®

Expediente : 20138819
Radicado : 2017187712 / 20181162127
Fecha : 13/08/2018
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.



Composición: Cada vial contiene 100mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo para Inyección

Indicaciones:

Enfermedad de crohn: control de los síntomas y signos de la enfermedad de crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y a la enfermedad de crohn fistulizante.

Inflix® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a terapia convencional incluyendo un corticoide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. Inflix® ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional. Colitis ulcerativa: inflix® está indicando en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la cicatrización de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y la reducción o retiro de los corticosteroides, en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Inflix® está indicando para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias. Medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea. Espondilitis anquilosante. Artritis psoriásica. Psoriasis moderada a severa como medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa

Contraindicaciones:

Inflix® no debe administrarse a pacientes con sensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto o a proteínas murínicas.

Inflix® está contraindicado en pacientes con sepsis. Pacientes menores de 6 años. Embarazo y lactancia. Se ha observado reactivación de hepatitis B.

Tuberculosis u otras infecciones severas como sepsis, abscesos, e infecciones oportunistas. Insuficiencia cardíaca de moderada a severa (nyha clase III/IV)

Precauciones y advertencias:

Uso de especialista.

Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica).





Reacciones adversas: en los estudios clínicos con infliximab, las reacciones adversas atribuidas al tratamiento fueron observadas aproximadamente en el 40% de los pacientes que recibieron placebo y en el 60% de los pacientes que recibieron infliximab.

Casos post-comercialización de linfoma de células T hepatoesplénico (hstcl), un tipo raro de linfoma de células t, se han reportado en pacientes tratados con bloqueadores del tnfr, incluido infliximab. Estos casos han tenido un curso de enfermedad muy agresivo y han sido fatales. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina de forma concomitante con un bloqueador de tnfr en o antes del diagnóstico. La mayoría de los casos reportados de infliximab han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa y la mayoría fueron en adolescentes y hombres adultos jóvenes.

Embarazo, lactancia, y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Infliximab sólo se debe usar durante el embarazo si su médico considera que es necesario para usted. • Debe evitar quedarse embarazada mientras esté siendo tratada con Infliximab y hasta 6 meses después de terminar el tratamiento. Comente el uso de medidas anticonceptivas durante ese tiempo con su médico. • No dé el pecho mientras está siendo tratada con Infliximab y hasta 6 meses después del último tratamiento con Infliximab. • Si recibió Infliximab durante su embarazo, su bebé puede tener un mayor riesgo de contraer una infección. • Es importante que informe a los médicos de su bebé y a otros profesionales sanitarios sobre su tratamiento con Infliximab antes de que su bebé vaya a ser vacunado. Si recibió Infliximab mientras estaba embarazada, la administración de la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) a su bebé dentro de los 6 meses después del nacimiento, puede producir infección con complicaciones graves, incluso la muerte. No se deben administrar a su bebé vacunas de microorganismos vivos, como la BCG, dentro de los 6 meses después del nacimiento. Para más información vea la sección sobre las vacunaciones. • En niños nacidos de mujeres tratadas con Infliximab durante el embarazo, se ha comunicado un descenso grave en el número de glóbulos blancos en sangre. Si su bebé tiene fiebres o infecciones continuas, póngase en contacto con el médico de su bebé inmediatamente. Conducción y uso de máquinas Es poco probable que Infliximab afecte a la capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas. Si se siente cansado o se encuentra mal después de que le administren Infliximab, no conduzca o use herramientas o máquinas.

Reacciones adversas:



Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados. Sin embargo, algunos pacientes pueden experimentar efectos adversos graves y pueden requerir tratamiento. Los efectos adversos también se pueden producir después de que su tratamiento con Infliximab haya finalizado. Informe a su médico inmediatamente si nota algo de lo siguiente:

- Signos de una reacción alérgica como hinchazón de su cara, labios, boca o garganta, que puede causar dificultad para tragar o respirar, erupción en la piel, urticaria, hinchazón de las manos, pies o tobillos. Una reacción alérgica se puede producir dentro de las 2 horas de su inyección o más tarde. Se pueden producir más signos de reacción alérgica hasta 12 días 6 después de su inyección como dolor en los músculos, fiebre, dolor en las articulaciones o la mandíbula, dolor de garganta, o dolor de cabeza.
- Signos de un problema del corazón como dolor o molestia en el pecho, dolor en el brazo, dolor de estómago, dificultad para respirar, ansiedad, aturdimiento, mareos, desmayos, sudoración, náuseas, vómitos, palpitaciones o golpeteo en el pecho, latido rápido o lento del corazón, y/o hinchazón de los pies.
- Signos de infección (entre ellos TB) como fiebre, cansancio, tos(persistente), dificultad para respirar, síntomas parecidos a la gripe, pérdida de peso, sudores nocturnos, diarrea, heridas, problemas dentales o escozor al orinar.
- Signos de un problema pulmonar como tos, dificultad para respirar u opresión en el pecho.
- Signos de un problema del sistema nervioso (incluyendo problemas oculares) como convulsiones, entumecimiento u hormigueo en cualquier parte de su cuerpo, debilidad en brazos o piernas, alteraciones de la vista como visión doble u otros problemas oculares.
- Signos de un problema hepático como piel u ojos amarillentos, orina de color marrón oscuro o dolor en la parte superior derecha del estómago, fiebre.
- Signos de una enfermedad del sistema inmunitario denominada lupus como dolor en las articulaciones, erupción sensible al sol en las mejillas o brazos.
- Signos de recuento bajo de células de la sangre como fiebre persistente, hemorragia o aparición de cardenales con facilidad o palidez. Informe a su médico inmediatamente si nota algo de lo anterior. Efectos adversos muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Dolor de estómago, náuseas
- Infecciones víricas como herpes o gripe
- Infecciones del aparato respiratorio alto como sinusitis
- Dolor de cabeza
- Efecto adverso debido a una perfusión

- Dolor. Efectos adversos frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)
- Cambios en el funcionamiento del hígado, aumento de las enzimas hepáticas (se muestran en los análisis de sangre)
- Infecciones de pulmón o pecho, como bronquitis o neumonía
- Respiración difícil o dolorosa, dolor en el pecho
- Hemorragias en el estómago o intestinos, diarrea, indigestión, ardor de estómago, estreñimiento
- Erupción tipo urticaria (habones), erupción cutánea con picor o piel seca
- Problemas de equilibrio o sensación de mareo
- Fiebre, aumento de la sudoración
- Problemas de circulación como presión sanguínea baja o alta
- Cardenales, sofoco o hemorragia nasal, calor, enrojecimiento de la piel (rubefacción)
- Sensación de cansancio o debilidad
- Infecciones bacterianas como septicemia, absceso o infección de la piel (celulitis)
- Problemas de la sangre como anemia o recuento bajo de glóbulos blancos
- Inflamación de los ganglios linfáticos
- Depresión, problemas para dormir
- Problemas oculares, entre ellos ojos rojos e infecciones
- Latidos rápidos del corazón (taquicardia) o palpitaciones
- Dolor en las articulaciones, músculos o espalda
- Infección del tracto urinario
- Psoriasis, problemas de la piel como eccema y pérdida del pelo
- Reacciones en el lugar de la inyección como dolor, hinchazón, enrojecimiento o picazón
- Escalofríos, acumulación de líquido bajo la piel que causa hinchazón
- Sensación de entumecimiento o de hormigueo. 7 Efectos adversos poco frecuentes (afectan entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)
- Falta de riego sanguíneo, hinchazón de una vena
- Problemas de la piel como ampollas, verrugas, coloración o pigmentación anormal de la piel, o labios hinchados
- Reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxis), enfermedad del sistema inmunitario llamada lupus, reacciones alérgicas a proteínas extrañas
- Heridas que tardan en cicatrizar
- Inflamación del hígado (hepatitis) o de la vesícula biliar, daño hepático
- Sentirse olvidadizo, irritable, confundido, nervioso
- Problemas oculares, incluyendo visión borrosa o reducida, ojos hinchados o con orzuelos



- Mal funcionamiento del corazón o empeoramiento del mismo, disminución del latido del corazón
- Desmayo
- Convulsiones, problemas de nervios
- Úlcera de intestino u obstrucción intestinal, dolor o retortijones en el estómago
- Inflamación del páncreas (pancreatitis)
- Infecciones por hongos como infección por Cándida
- Problemas pulmonares (como edema)
- Líquido alrededor de los pulmones (derrame pleural)
- Infecciones renales
- Recuento bajo de plaquetas, demasiados glóbulos blancos en sangre
- Infecciones en la vagina. Efectos adversos raros (afectan entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)
- Un tipo de cáncer sanguíneo (linfoma)
- Su sangre no proporciona suficiente oxígeno a su cuerpo, problemas de circulación como estrechamiento de un vaso sanguíneo
- Inflamación de las membranas que protegen el cerebro (meningitis)
- Infecciones debidas a un sistema inmunitario debilitado
- Infección por hepatitis B, cuando ha tenido hepatitis B con anterioridad
- Hinchazón o crecimiento anormal de tejidos
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos (vasculitis)
- Enfermedades del sistema inmunitario que pueden afectar a los pulmones, a la piel y a los ganglios linfáticos (como sarcoidosis)
- Falta de interés o emoción
- Problemas de la piel graves como necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme, problemas de la piel como forúnculos
- Enfermedades del sistema nervioso graves como mielitis transversa, enfermedad parecida a la esclerosis múltiple, neuritis óptica y síndrome de Guillain-Barré
- Líquido en la lámina que protege el corazón (derrame pericárdico)
- Problemas de pulmón graves (como enfermedad pulmonar intersticial)
- Melanoma (un tipo de cáncer de piel)
- Cáncer de cuello de útero
- Recuento bajo en sangre, incluyendo un descenso grave en el número de glóbulos blancos en sangre. Otros efectos adversos (frecuencia no conocida)
- Cáncer en niños y adultos
- Un cáncer sanguíneo raro que afecta principalmente a personas jóvenes (linfoma hepatoesplénico de células T)
- Fallo del hígado
- Carcinoma de células de Merkel (un tipo de cáncer de piel)



- Empeoramiento de una enfermedad llamada dermatomiositis (se manifiesta como una erupción de la piel acompañada de debilidad muscular)
- Pérdida temporal de la vista durante o en las 2 horas de perfusión
- El uso de una vacuna “de microorganismos vivos” puede producir una infección causada por los virus o bacterias “de microorganismos vivos” contenidos en la vacuna (cuando tiene un sistema inmunológico debilitado). Otros efectos adversos en niños y adolescentes Los niños que se trataron con Infliximab para la enfermedad de Crohn mostraron algunas diferencias en los efectos adversos en comparación con adultos tratados con Infliximab para la enfermedad de Crohn. Los efectos adversos que se produjeron más en niños fueron: glóbulos rojos bajos (anemia), sangre en heces, glóbulos blancos bajos (leucopenia), enrojecimiento o rubor facial(rubefacción), infecciones víricas, neutrófilos bajos que son glóbulos blancos que luchan contra la infección (neutropenia), fractura ósea, infección bacteriana y reacciones alérgicas del tracto respiratorio.

Interacciones:

Los pacientes que tienen enfermedades inflamatorias y que ya toman medicamentos para tratar su problema. Estos medicamentos pueden causar efectos adversos. Su médico le aconsejará que otros medicamentos puede seguir usando mientras esté en tratamiento con Infliximab. Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluso cualquier otro medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o psoriasis o medicamentos adquiridos sin receta médica, como vitaminas o plantas medicinales. En particular, diga a su médico si está usando alguno de los siguientes medicamentos:

- Medicamentos que afectan a su sistema inmunitario.
- Anakinra. Infliximab y Anakinra no se deben utilizar a la vez.
- Abatacept. Infliximab y Abatacept no se deben utilizar a la vez. No debe recibir vacunas de microorganismos vivos mientras usa Infliximab. Si estaba usando Infliximab durante el embarazo, informe al médico de su bebé y a otros profesionales sanitarios al cuidado de su bebé sobre su tratamiento con Infliximab antes de que el bebé reciba alguna vacuna.

Si no está seguro de si algo de lo anterior le ocurre a usted, consulte a su médico o farmacéutico antes de usar Infliximab.

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

INFLIXI® debe administrarse por vía intravenosa en adultos.

El tratamiento debe ser administrado bajo la supervisión de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad inflamatoria intestinal.

El tiempo recomendado para la infusión es de 2 horas. Todos los pacientes deben ser observados durante por lo menos 1 hora después de la infusión por la posible ocurrencia de efectos colaterales. Se debe disponer de medicación de emergencia, ventilación artificial y otros materiales apropiados para el tratamiento de estos efectos. La velocidad de la infusión se puede enlentecer a fin de disminuir el riesgo de reacciones vinculadas a la infusión, especialmente si las mismas ocurrieron con anterioridad.

- **Artritis Reumatoidea:** La dosis inicial recomendada es de 3 mg/kg administrados como infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 3 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Después de 22 semanas de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 10 mg/kg, si es necesario. Infliximab debe administrarse en combinación con metotrexato.

- **Espondilitis Anquilosante:** La dosis de Infliximab es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 6-8 semanas con posterioridad.

- **Artritis Psoriásica:** La dosis de Infliximab es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad.

- **Psoriasis:** La dosis de Infliximab es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Si un paciente no evidencia respuesta después de 14 semanas (es decir, luego de 4 dosis), no debe administrarse tratamiento adicional con infliximab.

- **Enfermedad de Crohn moderada a grave en pacientes adultos:** La dosis es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas. Si un paciente no responde después de 2 dosis, no se deberá administrar ningún tratamiento adicional con infliximab. Los datos disponibles no justifican prolongar el tratamiento con infliximab, en pacientes que no respondan a las 6 semanas de la perfusión inicial.

En los pacientes que presentan respuesta, las estrategias alternativas para continuar el tratamiento son:

Mantenimiento: Perfusión adicional de 5 mg/kg a las 6 semanas después de la dosis inicial, seguidas de perfusiones cada 8 semanas o Readministración: Perfusión de 5mg/kg si vuelven a aparecer los signos y síntomas de la enfermedad.

Aunque se carece de datos comparativos, los datos limitados disponibles de pacientes que respondieron inicialmente a 5 mg/kg pero que perdieron la respuesta, indican que algunos pacientes pueden recuperar la respuesta con un aumento de dosis. Se debe reconsiderar detenidamente continuar el tratamiento en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico después del ajuste de dosis.

- Enfermedad de Crohn (6 a 17 años): La dosis es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Algunos pacientes pueden requerir un intervalo de dosificación más corto para mantener el beneficio clínico, mientras que para otros pacientes un intervalo de dosificación más largo puede ser suficiente. Los datos disponibles no apoyan un tratamiento posterior con infliximab en pacientes pediátricos que no hayan respondido dentro de las primeras 10 semanas de tratamiento

Los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn a quienes se les ha ajustado la dosis a más de 5mg/kg cada 8 semanas, podrían tener mayor riesgo de reacciones adversas. La continuación del tratamiento con una dosis ajustada debe ser considerada cuidadosamente en los pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico adicional después del ajuste de la dosis.

Infliximab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años con enfermedad de Crohn.

Debido a los insuficientes datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso para cualquier otra indicación pediátrica.

- Enfermedad de Crohn con fistulización en pacientes adultos: 5 mg/kg por vía intravenosa, administrados en un período de 2 horas, seguidos de dosis adicionales de 5mg/kg, 2 y 6 semanas después de la primera infusión, para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante. Si el paciente no responde luego de la aplicación de estas 3 dosis, no se debe administrar un tratamiento adicional con infliximab.

Las estrategias para el tratamiento continuado son:

- Infusiones adicionales de 5 mg/kg cada 8 semanas, o
- Readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren, seguida de infusiones de 5 mg/kg cada 8 semanas

En la enfermedad de Crohn, la experiencia con la readministración si los signos y síntomas de la enfermedad recurren es limitada, y no hay datos comparativos sobre el beneficio / riesgo de las estrategias alternativas para el tratamiento continuado.

- **Colitis Ulcerosa:** La dosis es de 5 mg/kg administrados como una infusión intravenosa en un período de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en infusión, 2 y 6 semanas después de la primera administración y cada 8 semanas con posterioridad. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica usualmente se alcanza al cabo de 14 semanas de tratamiento, esto es, después de 3 dosis. Se debe reconsiderar cuidadosamente la continuación de la terapia en los pacientes que no presentaron evidencias de beneficio terapéutico durante este período.
- **Readministración del tratamiento en Enfermedad de Crohn y Artritis Reumatoidea:** Si los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede volver a administrar dentro de las 16 semanas posteriores a la última infusión. La readministración de una formulación alterna de infliximab, con un intervalo libre del fármaco de 2 a 4 años posterior a una infusión previa, se ha asociado con una reacción de hipersensibilidad tardía en 10 pacientes con enfermedad de Crohn.

No se conoce el riesgo de hipersensibilidad tardía posterior a la readministración de la droga luego de un intervalo libre de tratamiento de 16 semanas a 2 años. Por lo tanto, no se puede recomendar la readministración de la droga después de un intervalo libre de administración de 16 semanas.

- **Readministración en la Colitis Ulcerosa:** A la fecha, no se dispone de datos que avalen una readministración del fármaco que no sea cada 8 semanas.
- **Readministración en la Espondilitis Anquilosante:** A la fecha, no se dispone de datos que avalen una readministración del fármaco que no sea cada 6-8 semanas.
- **Readministración en la Artritis Psoriásica:** A la fecha, no se dispone de datos que avalen una readministración del fármaco que no sea cada 8 semanas.
- **Readministración en la Psoriasis:** Limitada experiencia proveniente del retratamiento de la psoriasis con una sola dosis de infliximab luego de un intervalo de 20 semanas sugiere reducción de la eficacia y mayor incidencia de reacciones a la infusión leves a moderadas en comparación con el régimen de inducción inicial.

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. 2018007139 emitido mediante Acta No. 03 de 2018, numeral 3.2.2.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica



- Inserto allegado mediante radicado No. 20181162127
- Información Para Prescribir allegado mediante radicado No. 20181162127

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presenta respuesta satisfactoria al requerimiento emitido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar el producto de la referencia puesto que no se resolvieron las inquietudes respecto a calidad, las cuales se detallaran en el acto administrativo. La carencia de esta información no permite establecer un balance riesgo beneficio favorable sobre el producto de la referencia.

3.2.3. RENOVAIONES

3.2.3.1. RIXUBIS

Expediente : 20067035
 Radicado : 20181170318
 Fecha : 24/08/2018
 Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de (Nonacog gamma) rFIX, factor IX de coagulación recombinante

Cada vial contiene 500 UI de (Nonacog gamma) rFIX, factor IX de coagulación recombinante

Cada vial contiene 2000 UI de (Nonacog gamma) rFIX, factor IX de coagulación recombinante

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado estéril para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Rixubis [Factor IX de Coagulación (Recombinante)] es un factor antihemofílico indicado para:

- Control y prevención de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B.
- Manejo perioperatorio en pacientes con hemofilia B.
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia B.



Rixubis no está indicado para la inducción de la tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B.

Contraindicaciones:

No debe usarse en pacientes con:

- Hipersensibilidad conocida a RIXUBIS o a sus excipientes, incluyendo proteínas de hámster.
- Coagulación intravascular diseminada (CID).
- Señales de fibrinólisis.

Precauciones y advertencias:

- Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia. En caso de que se produzcan síntomas, suspenda la administración de rixubis y proceda con el tratamiento adecuado. Asimismo, los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a las proteínas de hámster (cho), las cuales están presente en cantidades ínfimas el producto.
- Puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) a rixubis. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor ix en el plasma o la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, debería realizarse un ensayo que mida la concentración de inhibidores del factor ix.
- Se ha documentado síndrome nefrótico tras la inducción de la tolerancia inmune con productos de factor ix en pacientes con hemofilia b e inhibidores del factor ix.
- El uso de productos de factor ix ha sido asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más comunes, observadas en >1% de los sujetos en los estudios clínicos fueron: disgeusia, dolor en la extremidad y resultados positivos en la prueba de anticuerpos a furina.

Interacciones:

Ninguna

Vía de administración:

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Esta indicado en adultos y en uso pediátrico.

Profilaxis de rutina

La dosis recomendada para pacientes tratados previamente (PTP) es 40 a 60 unidades internacionales por kg dos veces a la semana. Puede ser necesario ajustar la dosis, dependiendo de la edad del paciente, del fenotipo de sangrado y de la actividad física.

Tabla 1

Dosis para el control y la prevención de episodios hemorrágicos

Tipo de episodio hemorrágico	Concentración de Factor IX requerida (% o UI/dL)	Intervalo de dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis sin complicaciones, sangrado muscular o en tejidos blandos superficial	20-30	12-24	Como minimo 1 día, hasta lograr la cicatrización
Moderado Sangrado intramuscular o en tejidos blandos con disección; sangrado en membranas mucosas, extracciones dentales o hematuria	25-50	12-24	Entre 2-7 días, hasta detener el sangrado y lograr la cicatrización
Mayor Sangrado faringeo, retrofaringeo, retroperitoneal, del sistema nervioso central	50-100	12-24	Entre 7-10 días, hasta detener el sangrado y lograr la cicatrización

Tabla 2

Dosis para el manejo perioperatorio

Tipo de cirugía	Concentración de Factor IX requerida (% o UI/dL)	Intervalo de dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor p.ej., extracción dental	30-60	24	Como minimo 1 día, hasta lograr la cicatrización



Mayor p.ej., intracraneal, intraabdominal, intratorácica, reemplazo articular	80-100	8-24	Entre 7-10 días, hasta detener el sangrado y lograr la cicatrización
---	--------	------	--

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto version V1 de JULIO de 2017 Radicados 2017157452,2017157455,2017157461 de 30 Octubre de 2017
- Información para prescribir versión V1 de JULIO de 2017 Radicados 2017157452,2017157455,2017157461 de 30 Octubre de 2017
- Declaración sucinta Version V1 de JULIO de 2017 Radicados 2017157452,2017157455,2017157461 de 30 Octubre de 2017

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

3.2.3.2. HUMULIN ® 70/30

Expediente : 46571
Radicado : 20181176968
Fecha : 31/08/2018
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:



Cada mL de Humulin® 70/30 contiene: 70 UI de Insulina Humana Isofana (origen ADN recombinante) y 30 UI de Insulina Humana (origen ADN recombinante).

Forma farmacéutica:
Solución Inyectable

Indicaciones:

Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieran insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones:
Hipoglucemia.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización.

Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Precauciones y advertencias:

La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isofana, mezcla), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo mediante pautas insulínicas intensificadas, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otros factores que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de





hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la supresión del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas situaciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede producir la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de alteraciones renales o hepáticas.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia cardíaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza ésta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si aparece cualquier deterioro en los síntomas cardíacos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestre. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedar embarazadas.





Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta (como el conducir automóviles o manejar maquinaria).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina. En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo.





En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana. El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

Vía de administración:

Subcutánea



Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico, según los requerimientos del paciente.

Población pediátrica:

No se dispone de datos.

Forma de administración

Humulin® N y Humulin® 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Humulin® 70/30: La formulación de mezcla de Humulin® 70/30 es una mezcla preestablecida de insulina humana e insulina humana isofana diseñada para evitar que el paciente tenga que mezclar las preparaciones de insulina. El tratamiento de cada paciente se debe basar en sus necesidades metabólicas individuales.

En la Información al Paciente se incluyen instrucciones sobre cómo inyectar la insulina.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17) presentación cartuchos
- Inserto CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17) presentación viales





- Información para prescribir CDS05FEB15 PTC v3.0 (23Mar17) presentación cartuchos
- Información para prescribir - CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17) presentación viales

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

En cuanto al plan de gestión del riesgo:

-Incluir en Reacciones adversas: Hipopotasemia, Ganancia de peso.

-Incluir en posología: Administrar HUMULIN 30 a 45 minutos antes de la comida.

-Incluir en la información para el paciente en "notificación de sospecha de reacciones adversas".

-En colombia "Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar el formato de Sistema de Radicación virtual para Peticiones, Quejas, Reclamos y Sugerencias que está en la Página Web del Invima: https://reactivoenlinea.invima.gov.co/pqr_web/corresp/radicar_queja.htm".

-Incluir en la IPP "En Colombia: En caso de presentar reacciones adversas al medicamento notifíquelo a (contacto Fv TRS) y a través de la plataforma de reporte Invima".

-Fortalecer las instrucciones de uso para los viales, con énfasis en preparación y administración de la dosis, conforme se encuentra descrito para el producto a nivel internacional.

3.2.3.3. FOSTIMON ®

Expediente : 19990266

Radicado : 20181183805

Fecha : 10/09/2018

Interesado : Centro de Biomedicina Reproductiva del Valle S.A. - Fecundar S.A



Composición:

Urofollitropina (Hormona Foliculo Estimulante-FSH) 75 UI

Lactosa Monohidrato 10 mg

Agua para inyección* c.s.p. 1mL

* Se remueve durante la liofilización

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado

Indicaciones:

Alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH, previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones:

Pacientes con endocrinopatías de origen tiroideo, suprarrenal, tumores hipofisarios, ováricos, hemorragias uterinas de origen indeterminado, uso de especialista.

Precauciones y advertencias:

Las autoinyecciones de Fostimon deben realizarse solo por pacientes motivados, entrenados y bien informados. Antes de las autoinyecciones, se le debe mostrar al paciente cómo realizar una inyección subcutánea, mostrándole dónde se puede administrar la inyección y cómo preparar la solución para inyectar.

No se han informado casos de hipersensibilidad durante ensayos clínicos con Fostimon. Sin embargo, en pacientes que se sabe que tienen hipersensibilidad a otras gonadotropinas, es posible que se produzca una reacción anafiláctica. En estos pacientes, la primera inyección de Fostimon se administrará bajo supervisión médica directa y las instalaciones de reanimación cardiopulmonar deberían estar disponibles en los alrededores.

Antes de comenzar el tratamiento, se debe evaluar la infertilidad de la pareja según corresponda y se deben evaluar contraindicaciones putativas para el embarazo. En particular, los pacientes deben ser evaluados para detectar hipotiroidismo, deficiencia adrenocortical, hiperprolactinemia y tumores pituitarios o hipotalámicos, para los cuales se proporcionan tratamientos específicos apropiados.

Los pacientes sometidos a estimulación del crecimiento folicular pueden desarrollar hiperestimulación debido a una respuesta estrogénica excesiva y al desarrollo folicular



múltiple. En los procedimientos de ART, la aspiración de todos los folículos antes de la ovulación puede reducir la aparición de la hiperestimulación.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) puede convertirse en un efecto indeseable grave caracterizado por quistes ováricos grandes propensos a la ruptura. Una respuesta ovárica excesiva al tratamiento rara vez causa una hiperestimulación significativa a menos que se administre hCG para desencadenar la ovulación. Por lo tanto, es prudente no administrar hCG y aconsejar al paciente que se abstenga del coito o que use métodos de barrera durante al menos 4 días.

Se recomienda controlar cuidadosamente la respuesta ovárica mediante ultrasonografía antes y durante el ciclo de estimulación, especialmente en pacientes con PCOD.

En pacientes sometidos a procedimientos de TAR el riesgo de embarazos múltiples se relaciona principalmente con el número de embriones reemplazados. En pacientes sometidos a un tratamiento para la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazos múltiples y nacimientos aumenta en comparación con la concepción natural.

Para minimizar el riesgo de SHO o de embarazos múltiples, se recomiendan las ecografías y las medidas de estradiol. En pacientes anovulatorios, el riesgo de SHO y embarazo múltiple aumenta con un estradiol sérico > 900 pg / ml (3300 pmol / L) y más de 3 folículos de 14 mm o más de diámetro. En ART existe un mayor riesgo de OHSS con un estradiol sérico > 3000 pg / ml / 11000 pmol / L) y 20 o más folículos de 12 mm o más de diámetro. Cuando el nivel de estradiol es > 5500 pg / ml (20200 pmol / L) y cuando hay 40 o más folículos en total, se recomienda suspender la administración de hCG.

La adherencia a la dosis recomendada de Fostimon, el régimen de administración y la monitorización cuidadosa de la terapia minimizarán la incidencia de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple (consulte las Secciones 4.2 Posología y método de administración y 4.8 Reacciones adversas).

La incidencia de la pérdida espontánea de embarazos es mayor en pacientes tratados con FSH que en la población general, pero es comparable a la incidencia encontrada en mujeres con otros trastornos de la fertilidad.

El riesgo de transmisión de agentes infecciosos no puede eliminarse por completo cuando se administran medicamentos preparados con orina humana.





Esto también se aplica a los agentes patógenos que aún se desconocen hasta la fecha.

Sin embargo, estos riesgos se reducen mediante el uso de un proceso de extracción / purificación, que incluye pasos de eliminación y / o inactivación viral. Este proceso ha sido validado utilizando virus estándar, particularmente VIH, Herpesvirus y Papilomavirus.

No se informaron casos de contaminación viral asociada a la administración de gonadotropinas extraídas de la orina humana.

Reacciones adversas:

Se han observado reacciones locales en el sitio de la inyección (dolor, enrojecimiento y hematoma).

Se debe considerar la posible aparición del Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) durante un tratamiento con Fostimon.

Este síndrome puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con PCOD. Los primeros síntomas del SHO son el dolor abdominal asociado con náuseas, vómitos y aumento de peso. En casos severos pero raros, es posible que el SHEO con agrandamiento de los ovarios pueda estar acompañado de ascitis o hidrotórax, así como de eventos tromboembólicos más graves. En casos raros, estos efectos también pueden ocurrir independientemente de OHSS. Si se producen los síntomas antes mencionados, se recomienda un examen médico detallado con examen de ultrasonografía.

En caso de respuesta ovárica excesiva, se debe interrumpir el tratamiento con Fostimon y se debe suspender el tratamiento con hCG para inducir la ovulación. Esto reducirá el riesgo de desarrollar OHSS.

En pacientes sometidos a tratamiento con Fostimon, la incidencia de embarazos múltiples aumenta en comparación con la concepción natural, como es el caso con otros tratamientos para la inducción de la ovulación. La mayoría de las concepciones múltiples son gemelas. En pacientes sometidos a procedimientos de fecundación in vitro, el riesgo de embarazo múltiple está relacionado con la cantidad de embriones reemplazados.





En casos raros, el tromboembolismo arterial se ha asociado con un tratamiento con menotropinas humanas / gonadotropinas coriónicas. Esto puede suceder también con Fostimon.

La incidencia de la pérdida del embarazo es comparable a la incidencia en mujeres con otros trastornos de la fertilidad. El embarazo ectópico puede ocurrir en mujeres con antecedentes de trastornos tubáricos.

Interacciones:

El uso concomitante de Fostimon con otros agentes utilizados para estimular la ovulación puede aumentar la respuesta folicular, mientras que el uso simultáneo de agonistas de GnRH para inducir la supresión hipofisaria puede necesitar el aumento de la dosis de Fostimon necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada.

No se han reportado interacciones con otros medicamentos en los estudios de Fostimon.

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

- Anovulación (incluido PCOD):

El objetivo de un tratamiento con FOSTIMON es desarrollar un solo folículo maduro de De Graaf a partir del cual se liberará el óvulo después de la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Fostimon se puede administrar mediante inyección diaria. En pacientes que menstrúan, el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

El tratamiento debe ajustarse a la respuesta individual del paciente, evaluada midiendo el tamaño del folículo por ultrasonografía y / o niveles de estrógeno.

Un régimen comúnmente utilizado comienza en 75 a 150 UI de FSH por día y se incrementa si es necesario en 37.5 UI (hasta 75 UI), con intervalos de 7 o 14 días preferiblemente, para lograr una respuesta adecuada pero no excesiva.

Las dosis máximas diarias de FSH generalmente no deben exceder 225 UI.





Si un paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, el ciclo debe abandonarse y el paciente debe reiniciar a una dosis inicial más alta que en el ciclo anterior.

Una vez que se obtiene la respuesta ideal, se debe administrar una única inyección de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG, de 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon. Se debe recomendar al paciente que tenga coito el día de la inyección de hCG y al día siguiente.

En caso de una respuesta excesiva, el tratamiento debe suspenderse y la hCG retenerse (consulte Advertencias y precauciones especiales para su uso). El tratamiento debe reiniciarse en el ciclo siguiente a una dosis más baja que en el ciclo anterior.

- Hiperestimulación ovárica controlada durante ART

Un protocolo comúnmente utilizado para la superovulación implica la administración de 150 a 225 UI de Fostimon diariamente a partir del segundo o tercer día del ciclo. El tratamiento continúa hasta que se haya logrado un desarrollo folicular suficiente (evaluado mediante el control de las concentraciones séricas de estrógenos y / o el examen ecográfico) con la dosis ajustada de acuerdo con la respuesta del paciente (normalmente no más de 450 UI diarias). El desarrollo folicular adecuado generalmente se logra en promedio alrededor del décimo día de tratamiento (5 a 20 días).

Una inyección única de 5 000 UI a 10 000 UI de hCG administrada 24 a 48 horas después de la última inyección de Fostimon, para inducir la maduración folicular final.

La disminución de la hipófisis para suprimir el pico de LH endógeno y para controlar los niveles basales de LH ahora se logra comúnmente mediante la administración de una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

En un protocolo comúnmente usado, la administración de Fostimon comienza aproximadamente dos semanas después del inicio del tratamiento con agonista, ambos tratamientos se continúan hasta que se ha logrado un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, después de dos semanas de regulación negativa de la hipófisis con agonista

Se administran 150 a 225 UI de Fostimon durante los primeros siete días. La dosis se ajusta de acuerdo con la respuesta ovárica del paciente.



Condición de venta:
Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181183805

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

En cuanto al plan de gestión del riesgo (PGR), la Sala considera que, el Plan de Gestión de Riesgo data del año 2004, se solicita remitir certificación de ausencia de nueva información de seguridad del producto que explique la no actualización del mismo. En caso de presentarse, allegar versión actualizada del PGR que la incluya.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe allegar PSUR/PBRER actualizado, puesto que el allegado es de 1996-2004.

3.2.3.4. GENOTROPIN 5.3 MG (16 U.I.) POLVO PARA INYECCIÓN

Expediente : 228038
Radicado : 20181188497
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 16 UI de Compartimiento I: Somatropina 5.3 Mg

Forma farmacéutica:
Polvo liofilizado





Indicaciones:

Terapia sustitutiva en la deficiencia de la hormona de crecimiento. Desórdenes en el crecimiento debido a secreción insuficiente de la hormona de crecimiento o asociada con disgénesis gonadal (síndrome de Turner), desórdenes de crecimiento en niños en la prepubertad con insuficiencia renal crónica. Terapia de reemplazo en adultos con deficiencia pronunciada en la hormona de crecimiento diagnosticada en dos diferentes pruebas dinámicas para deficiencia de la hormona de crecimiento, indicado en niños nacidos pequeños para la edad gestacional en quienes se evidencia falla en el reatrapamiento (CATH-UP) de talla a los 2 años de edad. La somatropina también está indicada para mejorar la composición corporal en niños con síndrome de Prader Willi.

Contraindicaciones:

No debe usarse cuando exista alguna evidencia de tumor en actividad y la terapéutica antitumoral debe completarse previo a la terapia con Genotropin®. Genotropin® no debe usarse para promover el crecimiento en los niños cuando la epífisis está cerrada. No debe tratarse con Genotropin® a los pacientes con enfermedad crítica aguda, producto de las complicaciones posteriores a una cirugía de corazón abierto o cirugía abdominal, el trauma múltiple accidental, o insuficiencia respiratoria aguda.

Está contraindicado en pacientes con síndrome de Prader Willi con obesidad severa, portadores de deterioro respiratorio severo, en pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa. Administrar con precaución en pacientes diabéticos.

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

Precauciones y advertencias:

Se ha informado sobre casos fatales asociados al uso de hormona del crecimiento en pacientes pediátricos con Síndrome de Prader Willi que tenían uno o más de los siguientes factores de riesgo: obesidad severa, antecedentes de deterioro respiratorio o apnea del sueño, o infección respiratoria no identificada. El pertenecer al género masculino puede constituir otro posible factor de riesgo. Los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados en relación a obstrucciones de la vía aérea superior antes del comienzo del tratamiento con somatropina. Si durante el tratamiento con somatropina los pacientes presentan signos de obstrucción de la vía aérea superior (incluyendo comienzo o incremento del ronquido), el tratamiento debe ser interrumpido. Todos los pacientes con Síndrome de Prader Willi deben ser evaluados para apnea del sueño y monitoreados ante la sospecha de las mismas. Estos pacientes también deben ser estrictamente controlados en relación a su peso





corporal y deben ser monitoreados respecto a signos de infecciones respiratorias, que deberán ser diagnosticadas lo más pronto posible y tratadas en forma intensiva.

La miositis es un evento adverso muy raro que pudiera estar relacionado con el preservante m-cresol. Si se desarrolla mialgia o dolor desproporcionado en el sitio de inyección, se debe considerar miositis, y en caso de que se confirme, se deberá utilizar una presentación de somatropina sin m-cresol.

La somatropina reduce la sensibilidad de insulina y por lo tanto los pacientes deben ser observados en busca de evidencia de intolerancia a la glucosa. En casos raros, la terapia con somatropina puede producir suficiente intolerancia a la glucosa para cumplir con los criterios diagnósticos de diabetes mellitus Tipo 2. El riesgo de desarrollar diabetes durante el tratamiento con somatropina es mayor en aquellos pacientes con otros factores de riesgo para diabetes mellitus Tipo 2, tales como obesidad, historial familiar de diabetes, tratamiento con esteroides, o deterioro previo de tolerancia a la glucosa. En pacientes con diabetes mellitus pre-existente, la dosis de la terapia anti-diabética podría requerir un ajuste cuando se instituye la somatropina.

En general, los niveles de hormona tiroidea periférica permanecen dentro del rango de referencia normal durante el tratamiento con somatropina. Sin embargo, existe un aumento de conversión de T4 a T3 que podría resultar en una reducción sérica de T4 y en un incremento en las concentraciones séricas de T3. Este efecto podría ser de relevancia clínica para los pacientes con hipotiroidismo subclínico central en quienes teóricamente se puede desarrollar hipotiroidismo. De manera inversa, podría ocurrir hipertiroidismo leve en pacientes que reciban terapia de reemplazo con tiroxina. Por lo tanto, se aconseja revisar el funcionamiento de la tiroides poco después del inicio del tratamiento con somatropina, y después de los ajustes de dosis.

En pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento secundaria al tratamiento de enfermedad maligna se recomienda monitorear signos de recaída de la malignidad. En pacientes con trastornos endocrinos, incluyendo deficiencia de la hormona de crecimiento, puede ocurrir epifisiólisis de la cadera con más frecuencia que en la población general. Los niños que desarrollan cojera durante el tratamiento con somatropina deben ser evaluados.

En caso de cefalea grave o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómitos se recomienda realizar un estudio del fondo del ojo para excluir un edema de papila. Si se confirma el edema de papila, se debe considerar el diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna y, si procede, suspender el tratamiento con hormona de





crecimiento. Actualmente no existe suficiente evidencia para guiar la decisión de reintroducir o no la terapia con hormona de crecimiento en pacientes cuya hipertensión intracraneal se ha resuelto. Si se reinicia el tratamiento con la hormona de crecimiento, es necesario un monitoreo cuidadoso de los síntomas de hipertensión intracraneal.

Puede ocurrir progresión de escoliosis en pacientes que experimenten crecimiento rápido. Debido a que la hormona del crecimiento incrementa la velocidad del crecimiento, los médicos deben estar alerta a esta anormalidad, la cual se podría manifestar durante la terapia con hormona del crecimiento. La escoliosis se observa comúnmente en pacientes con síndrome de Prader- Willi.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, el funcionamiento renal debe estar por debajo del 50% de lo normal antes de instituir la terapia con somatropina. Para verificar trastornos del crecimiento, se debe monitorear el crecimiento durante un año después de la institución de la terapia. Se debe establecer un tratamiento conservador para insuficiencia renal y se debe mantener durante la terapia con la hormona del crecimiento. La somatropina se debe discontinuar cuando se realiza un trasplante renal.

Si los pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo de hormona de crecimiento sufren una enfermedad aguda crítica, se debe medir el beneficio de continuar con el tratamiento con somatropina en relación al riesgo potencial.

La somatropina no es efectiva para la promoción del crecimiento en niños con epífisis cerradas.

El tratamiento debe ser dirigido por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit del volumen extracelular. Cuando se inicia el tratamiento con somatropina, este déficit se corrige rápidamente. En general, en pacientes adultos los efectos adversos relacionados con la retención de fluidos tales como edema periférico, rigidez musculoesquelética, artralgia, mialgia y parestesia son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y desaparecen espontáneamente o con la reducción de dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes, y posiblemente está relacionada de





manera inversa con la edad de los pacientes al inicio de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 2-7 muestran las reacciones adversas clasificadas según sistema de órganos y frecuencia para niños y adultos separadamente, usando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10000$); desconocido (no puede ser estimado a partir de los datos disponibles) para cada condición indicada.

Tabla 2: Estudios clínicos en niños con Deficiencia en la Hormona de Crecimiento

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a secreción inadecuada de la hormona del crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente $\geq 1/10$	Frecuente $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Infrecuente $\geq 1/1000$ a $< 1/100$	Raro $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$	Muy Raro $< 1/10000$	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)			Leucemia [†]			
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Reacción en el sitio de inyección [§]					Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre [‡]

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está,

inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia de la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 3: Estudios clínicos en niños con Síndrome Turner

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Turner

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100	Infrecuente >1/1000	Raro >1/10000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo lipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgia					Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración						Edema Reacción en el sitio de administración\$
Investigaciones						Disminución de la longitud de los huesos‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se



relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y, posiblemente, está, inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 4: Estudios clínicos en niños con Insuficiencia Renal Crónica

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a Insuficiencia Renal Crónica

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a	Infrecuente >1/1000 a	R > a	Muy Raro <1/1	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						Artralgia* Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección\$				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de angre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se

relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 5: Estudios clínicos en niños con PEG

Tratamiento a largo plazo en niños con trastornos del crecimiento debido a nacer pequeños para su edad gestacional

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente >1/100 a	Infrecuente >1/1000 a	R > a	Muy Raro <1/1	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso						Parestesia* Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			Artralgia*			Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Reacción en el sitio de inyección\$				Edema periférico*
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.



‡Se desconoce la significancia clínica.

†Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 6: Estudios clínicos en niños con SPW

Tratamiento a largo plazo y mejora en la composición corporal en niños con trastornos del crecimiento debido a Síndrome Prader-Willi

Clasificación por sistema de órganos	Muy Frecuente >1/10	Frecuente 1/100 a 1/10	Infrecuente >1/100 a 1/1000	Raro >1/1000	Muy Raro <1/1000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Neoplasias Benignas, Malignas e Inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)						Leucemia†
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes Mellitus Tipo 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia Hipertensión Intracranial Benigna				
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo		Artralgia* Mialgia*				Rigidez Musculoesquelética*
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración		Edema				Reacción en el sitio de inyección§
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre‡

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

§ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.

‡Se desconoce la significancia clínica.



† Informada en niños con deficiencia en la hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de niños sin deficiencia en la hormona de crecimiento.

Tabla 7: Estudios clínicos en adultos con DHC

Tratamiento de Reemplazo en Adultos con Deficiencia en la Hormona del Crecimiento

Clasificación por sistema de órganos	Muy >1/10	Frecuente >1/100	Infrecuente >1/1000	Raro >1/10000	Muy Raro <1/10000	Desconocido (No se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del Metabolismo y Nutrición						Diabetes 2
Trastornos del Sistema Nervioso		Parestesia*				Hipertensión Intracraneal Benigna
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Artralgi	Mialgia* Rigidez Musculoesquelética*				
Trastornos Generales y de las Condiciones del Sitio de Administración	Edema					Reacción en el sitio de inyección\$
Investigaciones						Disminución de cortisol en sangre†

*En general, estos efectos son leves a moderados, surgen dentro de los primeros meses de tratamiento, y disminuyen en forma espontánea o al reducir la dosis. La incidencia de estos efectos adversos se relaciona con la dosis administrada, la edad de los pacientes y posiblemente, está inversamente relacionada con la edad de los pacientes al comienzo de la deficiencia en la hormona de crecimiento.

\$ Se han informado reacciones transitorias en el lugar de inyección en niños.



‡Se desconoce la significancia clínica.

Se han reportado reacciones transitorias en el sitio de inyección en niños.

Se ha reportado que la somatropina reduce niveles séricos de cortisol. Se desconoce el significado clínico.

Se han reportado raros casos de leucemia en niños con deficiencia de hormona de crecimiento tratados con somatropina, pero la incidencia parece ser similar a la de los niños sin deficiencia de hormona de crecimiento.

En la experiencia post-comercialización se han reportado raros casos de muerte repentina en pacientes afectados por el síndrome de Prader-Willi tratados con somatropina, sin embargo, no se ha demostrado ninguna relación causal.

Se han informado deslizamiento de la epífisis capital femoral y enfermedad de Legg-Calvé-Perthes en niños tratados con hormona del crecimiento. No se han observado relaciones causales con la somatropina.

Interacciones:

La administración de somatropina puede incrementar la depuración de compuestos metabolizados por el citocromo P4503A4 (por ejemplo, esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes, y ciclosporina).

Se desconoce la significancia clínica de esta interacción potencial.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El programa de dosificación y administración se debe individualizar. La Somatropina se debe administrar subcutáneamente y el sitio de inyección se debe cambiar para prevenir lipoatrofia.

Tabla 1. Recomendaciones de Dosis para Pacientes Pediátricos

Indicación	Dosis Diaria			
	mg/kg de peso corporal	IU/kg de peso corporal	mg/m ² superficie corporal	IU/m ² corporal
Deficiencia de la hormona del crecimiento	0.025–	0.07 –	0.7 – 1.0	2.1 – 3.0
Síndrome de Turner	0.045–	0.14	1.4	4.3



Insuficiencia renal Crónica	0.045–	0.14	1.4	4.3
Síndrome de Prader-Willi	0.035	0.10	1.0	3.0
Tamaño pequeño para la edad gestacional	0.035–	0.10 –	1.0 – 2.0	3.0 – 6.0

Recomendaciones de Dosis para Pacientes Adultos con Deficiencia de la Hormona de Crecimiento

La dosis inicial recomendada es 0.15 a 0.30 mg (0.45 a 0.90 IU) por día. La dosis final se debe titular individualmente según sea necesario en relación a la edad y el género. La dosis diaria de mantenimiento rara vez excede 1.3 mg (4 IU) por día. Las mujeres podrían requerir dosis mayores que los hombres. Debido a que la producción fisiológica normal de la hormona de crecimiento disminuye con la edad, los requerimientos de dosis podrían reducirse. Se podría utilizar la respuesta clínica, efectos secundarios, y determinación de IGF-I en suero como guía para la titulación de dosis.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación la evaluación farmacológica con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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 relacionaran y detallaran en el acto administrativo.

3.2.3.5. CHORAGON 5000 U.I.

Expediente : 19982966
Radicado : 2017167376 / 20181165715
Fecha : 17/08/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.





Composición: Cada vial contiene 5000UI de Gonadotropina coriónica humana HP

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento:

- En mujeres anovulatorias u oligo-ovulatorias: para inducir la ovulación después de la estimulación del crecimiento folicular.
- Para reproducción asistida (TRA): para activar la maduración folicular final y la luteinización después de la estimulación del crecimiento folicular.
- Pubertad retrasada en niños con hipogonadismo hipogonadotrópico concomitante.

Diagnóstico:

- Diagnóstico diferencial entre criptorquismo y anorquismo.
- Evaluación de la función testicular en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico antes de un tratamiento de estimulación

Contraindicaciones:

General:

Hipersensibilidad a la gonadotropina coriónica o a alguno de los excipientes de Choragon

5000 UI.

Ginecología:

- Tumores del hipotálamo o la glándula pituitaria
- Aumento de tamaño de los ovarios debido a una razón diferente a la enfermedad de ovario poliquístico
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo extrauterino en los 3 meses previos
- Desórdenes tromboembólicos activos.

Choragon 5000 UI no debe administrarse en caso que sea poco probable un resultado favorable, como en los siguientes:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo
- Mujeres post-menopáusicas



Choragon 5000 UI no debe administrarse en mujeres con hiperestimulación ovárica.

Pediatría y Andrología:

Choragon 5000 UI no debe administrarse en caso de tumores dependientes de las hormonas sexuales ni en el tratamiento de testículo no descendido cuya causa sea orgánica (hernia inguinal, cirugía de la región inguinal, testículo ectópico).

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Choragon 5000 UI, la infertilidad deberá evaluarse de manera apropiada, así como deberán evaluarse las contraindicaciones putativas para el embarazo. En particular, en las pacientes deben evaluarse enfermedades de otros órganos endocrinos (por ejemplo: hormona tiroidea, adrenocortical, pituitaria o hipotalámica) y debe aplicarse el tratamiento apropiado.

En caso de embarazo después de inducir la ovulación existe un riesgo mayor de embarazo múltiple; posterior a técnicas de reproducción asistida (TRA), este riesgo está asociado al número de embriones transferidos. Las mujeres con daño previo en trompas uterinas tienen un ligero aumento de riesgo de embarazo ectópico.

Estimulación Ovárica No Deseada

Las pacientes sometidas a una estimulación ovárica tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) debido al desarrollo multifolicular. Los síntomas clínicos de la hiperestimulación ovárica moderada son problemas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, diarrea), dolor mamario, y de leve a moderada ampliación de los ovarios y quistes ováricos. En casos particulares, puede ocurrir síndrome de hiperestimulación que llegue a poner en peligro la vida, una condición que se caracteriza por grandes quistes ováricos propensos a la ruptura, ascitis, aumento de peso, frecuentemente acompañada por hidrotórax y algunos eventos tromboembólicos.

Un SHEO debido a una reacción ovárica excesiva puede evitarse al suspender la administración de hCG. En este caso, se recomienda a las pacientes que se abstengan de tener relaciones sexuales por lo menos 4 días o que utilicen un método apropiado de barrera. En el caso de hiperestimulación ovárica, la hCG no debe ser utilizada para inducir la ovulación.

Para minimizar el riesgo de SHEO y de embarazo múltiple, el monitoreo cuidadoso de los niveles de estradiol y la reacción ovárica a través de la sonografía antes y durante el tratamiento de estimulación es recomendado para todas las pacientes. En la



anovulación, el riesgo de SHEO aumenta mediante niveles séricos de estradiol > 1500 pg/ml (5400 pmol/l) y más de 3 folículos de 14 o más milímetros de diámetro. En las técnicas de reproducción asistida, aumenta el riesgo de SHEO con un nivel sérico de estradiol > 3000 pg/ml (11000 pmol/l) y 20 o más folículos de 12 o más milímetros de diámetro. Cuando el nivel de estradiol es > 5500 pg/ml (20000 ppmol/l) y cuando hay 40 o más folículos en total, puede ser necesario suspender la administración de hCG. El apego a la dosis recomendada para CHORAGON 5000 UI, la vía de administración y el monitoreo cuidadoso del tratamiento minimizará la incidencia de SHEO y embarazo múltiple.

La incidencia de pérdida del embarazo en pacientes anovulatorias y pacientes bajo TRA es mayor que en la población normal, pero es comparable con la proporción de pérdida del embarazo en mujeres con otros desórdenes de fertilidad.

En las mujeres en las que generalmente se reconocen factores de riesgo de trombosis, ya sea en su persona o por antecedentes familiares, sobrepeso severo (índice de masa corporal > 30 kg/m²) o personas con trombofilia conocida puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante o después del tratamiento con gonadotropinas.

En estas mujeres, los beneficios del tratamiento de FIV necesitan ser comparados contra los riesgos.

Sin embargo, debe tomarse en cuenta, que el embarazo por sí solo está acompañado por un riesgo mayor de trombosis.

Choragon 5000 UI no está indicado para la reducción del peso corporal. La hCG no tiene ninguna influencia sobre el metabolismo de lípidos, la distribución de grasa, el apetito o la sensación de hambre.

Con el uso repetido de gonadotropina coriónica antes de la terminación del crecimiento esquelético, se debe considerar una aceleración potencial de la maduración esquelética así como debe considerarse posible el cierre prematuro de las epífisis.

Choragon 5000 UI contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por mL de solvente.

El uso de Choragon 5000 UI puede conducir a resultados positivos en los controles de dopaje.



El uso de Choragon 5000 UI para fines de dopaje puede afectar su salud.

Reacciones adversas:

La evaluación de efectos no deseados está basada en los siguientes grados de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10000$)

Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Desórdenes endocrinos	Ginecomastia		
Desórdenes gastrointestinales		Náusea, dolor abdominal, vómito	Diarrea
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones, dolor en el sitio de inyección		
Desórdenes del metabolismo y la nutrición			Retención de electrolitos y agua
Desórdenes del sistema nervioso	Cefalea		
Desórdenes del sistema reproductivo y las mamas		SHEO leve a moderado	SHEO severo
Desórdenes psiquiátricos			Depresión, irritabilidad, ansiedad
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo		Exantema, acné vulgaris	



El incremento en el tamaño del pene y erecciones debidas al aumento de la secreción de testosterona causado por la inducción.

Ocasionalmente, pueden ocurrir cambios emocionales menores en niños, similares a los que se producen al inicio de la pubertad, que se limitan al curso del tratamiento.

Se han observado casos esporádicos de reacciones alérgicas, incluyendo edema de Quincke y urticaria.

Ocasionalmente puede presentarse fatiga y fiebre luego de la administración de CHORAGON.

Comunicar a su médico o farmacéutico de cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No han sido observadas interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

Posterior a la administración, CHORAGON 5000 UI puede interferir hasta por 10 días en la determinación inmunológica de hCG sérica/urinaria, conduciendo a una prueba de embarazo falso positiva.

Incompatibilidades

No aplicable.

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Choragon 5000 UI debe ser administrado por vía intramuscular. La solución debe administrarse inmediatamente después de reconstituir el polvo con el solvente provisto.

Ginecología:

El tratamiento de mujeres con Choragon 5000 UI debe realizarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Para activar la maduración folicular final en ART y para inducir la ovulación: Una aplicación de 5000 UI o 10000 UI de hCG (equivalente a 1 o 2 viales de Choragon





5000 UI). La administración debe llevarse a cabo 24 a 48 h después de lograr la estimulación óptima del crecimiento folicular.

Si Choragon 5000 UI se utiliza para inducir la ovulación, se le recomendará a la paciente tener relaciones sexuales el día de la inyección y el día siguiente.

Pediatría/Andrología

5000 UI de hCG (correspondiente a 1 vial de Choragon 5000 UI) por semana durante 3 meses aproximadamente para inducir la pubertad en niños con pubertad retrasada. Para el diagnóstico diferencial en niños con testículo no descendido así como la evaluación de la función testicular en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, una administración de 5000 UI de hCG (equivalente a 1 vial de Choragon 5000 UI).

Consultar a su médico o farmacéutico para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

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. 2018007524 emitido mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.2.3.5 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia para continuar con la renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 20170921

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, y dado que el interesado presenta respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 01 de 2018 Segunda Parte SEMNNIMB, numeral 3.2.3.5., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo/beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:





Composición: Cada vial contiene 5000UI de Gonadotropina coriónica humana HP

Forma farmacéutica: Polvo para solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento:

- En mujeres anovulatorias u oligo-ovulatorias: para inducir la ovulación después de la estimulación del crecimiento folicular.
- Para reproducción asistida (TRA): para activar la maduración folicular final y la luteinización después de la estimulación del crecimiento folicular.
- Pubertad retrasada en niños con hipogonadismo hipogonadotrópico concomitante.

Diagnóstico:

- Diagnóstico diferencial entre criptorquismo y anorquismo.
- Evaluación de la función testicular en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico antes de un tratamiento de estimulación

Contraindicaciones:

General:

Hipersensibilidad a la gonadotropina coriónica o a alguno de los excipientes de Choragon

5000 UI.

Ginecología:

- Tumores del hipotálamo o la glándula pituitaria
- Aumento de tamaño de los ovarios debido a una razón diferente a la enfermedad de ovario poliquístico
- Hemorragia ginecológica de etiología desconocida
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Embarazo extrauterino en los 3 meses previos
- Desórdenes tromboembólicos activos.

Choragon 5000 UI no debe administrarse en caso que sea poco probable un resultado favorable, como en los siguientes:

- Insuficiencia ovárica primaria
- Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo
- Miomas uterinos incompatibles con el embarazo
- Mujeres post-menopáusicas



Choragon 5000 UI no debe administrarse en mujeres con hiperestimulación ovárica.

Pediatría y Andrología:

Choragon 5000 UI no debe administrarse en caso de tumores dependientes de las hormonas sexuales ni en el tratamiento de testículo no descendido cuya causa sea orgánica (hernia inguinal, cirugía de la región inguinal, testículo ectópico).

Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con Choragon 5000 UI, la infertilidad deberá evaluarse de manera apropiada, así como deberán evaluarse las contraindicaciones putativas para el embarazo. En particular, en las pacientes deben evaluarse enfermedades de otros órganos endocrinos (por ejemplo: hormona tiroidea, adrenocortical, pituitaria o hipotalámica) y debe aplicarse el tratamiento apropiado.

En caso de embarazo después de inducir la ovulación existe un riesgo mayor de embarazo múltiple; posterior a técnicas de reproducción asistida (TRA), este riesgo está asociado al número de embriones transferidos. Las mujeres con daño previo en trompas uterinas tienen un ligero aumento de riesgo de embarazo ectópico.

Estimulación Ovárica No Deseada

Las pacientes sometidas a una estimulación ovárica tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO) debido al desarrollo multifolicular. Los síntomas clínicos de la hiperestimulación ovárica moderada son problemas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, diarrea), dolor mamario, y de leve a moderada ampliación de los ovarios y quistes ováricos. En casos particulares, puede ocurrir síndrome de hiperestimulación que llegue a poner en peligro la vida, una condición que se caracteriza por grandes quistes ováricos propensos a la ruptura, ascitis, aumento de peso, frecuentemente acompañada por hidrotórax y algunos eventos tromboembólicos.

Un SHEO debido a una reacción ovárica excesiva puede evitarse al suspender la administración de hCG. En este caso, se recomienda a las pacientes que se abstengan de tener relaciones sexuales por lo menos 4 días o que utilicen un método apropiado de barrera. En el caso de hiperestimulación ovárica, la hCG no debe ser utilizada para inducir la ovulación.





Para minimizar el riesgo de SHEO y de embarazo múltiple, el monitoreo cuidadoso de los niveles de estradiol y la reacción ovárica a través de la sonografía antes y durante el tratamiento de estimulación es recomendado para todas las pacientes. En la anovulación, el riesgo de SHEO aumenta mediante niveles séricos de estradiol > 1500 pg/ml (5400 pmol/l) y más de 3 folículos de 14 o más milímetros de diámetro. En las técnicas de reproducción asistida, aumenta el riesgo de SHEO con un nivel sérico de estradiol > 3000 pg/ml (11000 pmol/l) y 20 o más folículos de 12 o más milímetros de diámetro. Cuando el nivel de estradiol es > 5500 pg/ml (20000 ppmol/l) y cuando hay 40 o más folículos en total, puede ser necesario suspender la administración de hCG. El apego a la dosis recomendada para CHORAGON 5000 UI, la vía de administración y el monitoreo cuidadoso del tratamiento minimizará la incidencia de SHEO y embarazo múltiple.

La incidencia de pérdida del embarazo en pacientes anovulatorias y pacientes bajo TRA es mayor que en la población normal, pero es comparable con la proporción de pérdida del embarazo en mujeres con otros desórdenes de fertilidad.

En las mujeres en las que generalmente se reconocen factores de riesgo de trombosis, ya sea en su persona o por antecedentes familiares, sobrepeso severo (índice de masa corporal > 30 kg/m²) o personas con trombofilia conocida puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos venosos o arteriales durante o después del tratamiento con gonadotropinas.

En estas mujeres, los beneficios del tratamiento de FIV necesitan ser comparados contra los riesgos.

Sin embargo, debe tomarse en cuenta, que el embarazo por sí solo está acompañado por un riesgo mayor de trombosis.

Choragon 5000 UI no está indicado para la reducción del peso corporal. La hCG no tiene ninguna influencia sobre el metabolismo de lípidos, la distribución de grasa, el apetito o la sensación de hambre.

Con el uso repetido de gonadotropina coriónica antes de la terminación del crecimiento esquelético, se debe considerar una aceleración potencial de la maduración esquelética así como debe considerarse posible el cierre prematuro de las epífisis.





Choragon 5000 UI contiene sodio, pero menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por mL de solvente.

El uso de Choragon 5000 UI puede conducir a resultados positivos en los controles de dopaje.

El uso de Choragon 5000 UI para fines de dopaje puede afectar su salud.

Reacciones adversas:

La evaluación de efectos no deseados está basada en los siguientes grados de frecuencia:

Muy común ($\geq 1/10$)

Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10000$)

Desconocido (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema de clasificación de órganos	Muy común ($\geq 1/10$)	Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ $< 1/100$)
Desórdenes endocrinos	Ginecomastia		
Desórdenes gastrointestinales		Náusea, dolor abdominal, vómito	Diarrea
Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones, dolor en el sitio de inyección		
Desórdenes del metabolismo y la nutrición			Retención de electrolitos y agua
Desórdenes del sistema nervioso	Cefalea		
Desórdenes del		SHEO leve	SHEO



sistema reproductivo y las mamas		a moderado	severo
Desórdenes psiquiátricos			Depresión, irritabilidad, ansiedad
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo		Exantema, acné vulgaris	

El incremento en el tamaño del pene y erecciones debidas al aumento de la secreción de testosterona causado por la inducción.

Ocasionalmente, pueden ocurrir cambios emocionales menores en niños, similares a los que se producen al inicio de la pubertad, que se limitan al curso del tratamiento.

Se han observado casos esporádicos de reacciones alérgicas, incluyendo edema de Quincke y urticaria.

Ocasionalmente puede presentarse fatiga y fiebre luego de la administración de CHORAGON.

Comunicar a su médico o farmacéutico de cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto.

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No han sido observadas interacciones farmacológicas clínicamente significativas.

Posterior a la administración, CHORAGON 5000 UI puede interferir hasta por 10 días en la determinación inmunológica de hCG sérica/urinaria, conduciendo a una prueba de embarazo falso positiva.

Incompatibilidades

No aplicable.

Vía de administración:

Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:



Choragon 5000 UI debe ser administrado por vía intramuscular. La solución debe administrarse inmediatamente después de reconstituir el polvo con el solvente provisto.

Ginecología:

El tratamiento de mujeres con Choragon 5000 UI debe realizarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de problemas de fertilidad.

Para activar la maduración folicular final en ART y para inducir la ovulación: Una aplicación de 5000 UI o 10000 UI de hCG (equivalente a 1 o 2 viales de Choragon 5000 UI). La administración debe llevarse a cabo 24 a 48 h después de lograr la estimulación óptima del crecimiento folicular.

Si Choragon 5000 UI se utiliza para inducir la ovulación, se le recomendará a la paciente tener relaciones sexuales el día de la inyección y el día siguiente.

Pediatría/Andrología

5000 UI de hCG (correspondiente a 1 vial de Choragon 5000 UI) por semana durante 3 meses aproximadamente para inducir la pubertad en niños con pubertad retrasada.

Para el diagnóstico diferencial en niños con testículo no descendido así como la evaluación de la función testicular en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, una administración de 5000 UI de hCG (equivalente a 1 vial de Choragon 5000 UI).

Consultar a su médico o farmacéutico para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.8.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 20170921.

3.2.3.6. FRAGMIN 10000 UI ANTI FACTOR-XA/ 0.4 mL SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 19981427



Radicado : 2017056758 / 20181178102
Fecha : 03/09/2018
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada jeringa precargada por 0.4mL contiene 10000UI de Dalteparina Sodica (Anti - Factor XA)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de resolución frente a la Resolución No. 2018031919 con el fin de que se apruebe la indicación de la evaluación farmacológica de la siguiente manera:

Indicaciones: Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y embolismo pulmonar. Prevención de formación de coagulos en el sistema extra-corporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación ST, conocido también como infarto miocardio sin onda Q). Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en riesgo de complicaciones tromboembolicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las siguientes indicaciones para el producto de la referencia y no como aparece en el Acta No. 01 de 2018 Segunda Parte, numeral 3.2.3.4:

Indicaciones: Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda y embolismo pulmonar. Prevención de formación de coagulos en el sistema extra-corporal durante la hemodiálisis y la hemofiltración, en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica. Trombopprofilaxis en conjunción con cirugía. Enfermedad arterial coronaria inestable (angina inestable e infarto miocardio sin elevación ST, conocido también como infarto miocardio sin onda Q). Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes médicos (no quirúrgicos) que están en





riesgo de complicaciones tromboembolicas debido a restricción severa de la movilidad durante enfermedad aguda. El tratamiento extendido de tromboembolia venosa sintomática (VTE) destinado a prevenir la recurrencia de VTE (trombo embolismo venoso) en los enfermos de cáncer.

3.2.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.2.4.1. CLOTTAFAC[®] 1.5 g/100mL POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20094324
Radicado : 20181182095
Fecha : 07/09/2018
Interesado : Laboratorios Biopas S.A

Composición:
Cada vial contiene 1.5g de Fibrinogeno Humano

Forma farmacéutica:
Polvo liofilizado

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión o en caso de cirugía.

Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de ipofibrinogenemia adquirida; por ejemplo:

- Un incremento del consumo de fibrinógeno asociado a un sangrado incontrolado con riesgo vital durante una complicación obstétrica, una cirugía o un trauma.
- Una síntesis de fibrinógeno defectuosa en el hígado en pacientes con una insuficiencia hepática grave o secundaria a un tratamiento con l-asparaginasa

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





Precauciones y advertencias: existe un riesgo de trombosis en los Pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o Adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente Monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis. El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe Sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes Situaciones: en pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto De miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una Cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones Tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada. Es necesaria Una estrecha monitorización.

En caso de hipofibrinogenemia adquirida (sobre todo en situaciones de Coagulación intravascular diseminada o hepatopatía), no sólo hay una Deficiencia de fibrinógeno. En efecto, es frecuente que haya una Deficiencia de todos los factores de coagulación y de los inhibidores. El Uso de un sustituto equilibrado multifactor de plasma fresco congelado, Crioprecipitado o diversos inhibidores/factores de coagulación debe Considerarse como tratamiento de primera línea en la estrategia Terapéutica y requiere una estrecha monitorización del sistema de Coagulación.

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia, Reacción anafiláctica o choque, y todo síntoma debe tratarse Apropiadamente.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, clottafact debe Prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas Dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

Clottafact contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en Cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta Baja en sodio estricta.

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de Agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir De sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los Donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de Infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la Aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o Eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos Preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse



Totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también Se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos De agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con Envoltura como el vih, el vhb y el vhc.

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus Sin envoltura como el vha y el parvovirus b19. La infección por Parvovirus b19 puede ser grave en los fetos y en las personas que Padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las Vacunas pertinentes (hepatitis a y b).

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas Que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, Pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el Fibrinógeno.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones.
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión AR/16E175/04
- Información para prescribir AR/16E174/05

Nueva dosificación:

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

Posología

La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/L. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5 - 1 g/L.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es necesario instaurar un seguimiento estrecho del tratamiento mediante pruebas de coagulación.

- Deficiencias congénitas

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta el control y la estabilización de la hemostasia, y después se recomienda un nivel superior a 0,5 g/L hasta la cicatrización completa.

La formula utilizada para calcular la dosis inicial es:

Cantidad que se debe inyectar (g) = [nivel objetivo (g/L) - nivel basal (g/L)] x 1/nivel de recuperación (g/L)/(g/kg) x peso corporal (kg).

«1/nivel de recuperación» se determina según el nivel de recuperación del paciente* (ver sección 5.2), o si el nivel de recuperación se desconoce:

- 0,053 (g/kg)/(g/L) para los niños y adolescentes < 40 kg

- 0,043 (g/kg)/(g/L) para los adultos y adolescentes ≥ 40 kg.

* Ejemplo para el cálculo del nivel de recuperación del paciente y de la dosis

En el caso de un paciente de 60 kg con un nivel basal de fibrinógeno indetectable y con un nivel de 1,20 g/L una hora después de la inyección de 0,060 g/kg de CLOTTAFAC:

-El cálculo del nivel de recuperación del paciente es:

$$1,20 \text{ (g/L)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)}$$

- El cálculo de la dosis para un aumento del nivel a 1,0 g/L es:

$$1,0 \text{ g/L} \times 1 / 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)} [o 0,050 \text{ (g/kg)/(g/L)}] \times 60 \text{ kg} = 3 \text{ g.}$$

En caso de urgencia, si el nivel basal de fibrinógeno no está disponible, la dosis inicial recomendada es de 0,05 g/kg administrada por vía intravenosa en los adultos y adolescentes ≥ 40 kg, y debe aumentarse en un 20-25% en los niños y adolescentes < 40 kg.

Población pediátrica

Los datos muestran que el nivel de recuperación y la semivida in vivo en los niños y adolescentes con un peso corporal < 40 kg son inferiores a los de los adultos y adolescentes con un peso corporal ≥ 40 kg (ver la sección 5.2). Por lo tanto, cuando



es desconocido, el nivel de recuperación individual que debe utilizarse deberá adaptarse en función del peso corporal.

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

- Deficiencia adquirida

Adultos:

En general, debe administrarse, y de ser necesario repetirse, una dosis inicial de 1 a 2 g. En caso de hemorragias obstétricas graves, puede necesitarse una mayor cantidad de fibrinógeno (de 4 a 8 g).

Si los niveles de fibrinógeno no están disponibles en situaciones de emergencia con una hemorragia aguda, debe administrarse una dosis inicial y después deben ajustarse las dosis siguientes según los niveles medidos después de la dosis inicial.

Población pediátrica

La posología establecida basándose en el peso corporal y en el contexto clínico es generalmente de 0,02 a 0,03 g/kg.

Forma de administración

Clottafact es un polvo que se reconstituye con agua para inyecciones en el momento de la administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.

Clottafact debe inyectarse lentamente por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

Cuando la situación clínica es estable, Clottafact no debe administrarse con un caudal superior a 4 mL/min. En casos de hemorragias agudas graves, el caudal de administración puede alcanzar los 20 mL/min.

Indicaciones:

Indicaciones terapéuticas

Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en pacientes con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión o en caso de cirugía.



Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de hipofibrinogenemia adquirida; por ejemplo:

- Un incremento del consumo de fibrinógeno asociado a un sangrado incontrolado con riesgo vital durante una complicación obstétrica, una cirugía o un trauma.
- Una síntesis de fibrinógeno defectuosa en el hígado en pacientes con una insuficiencia hepática grave o secundaria a un tratamiento con L-asparaginasa

Nueva indicación:

Afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia congénitas en adultos, adolescentes y niños con sangrados espontáneos o hemorragias ocasionadas por una lesión o en caso de cirugía.

- Como terapia complementaria para el manejo de hemorragias graves descontroladas en situaciones de hipofibrinogenemia adquirida; por ejemplo:
- Un incremento del consumo de fibrinógeno asociado a un sangrado incontrolado con riesgo vital durante una complicación obstétrica, una cirugía o un trauma.
- Una síntesis de fibrinógeno defectuosa en el hígado en pacientes con una insuficiencia hepática grave o secundaria a un tratamiento con L-asparaginasa.

Nuevas contraindicaciones:

Cada vez que se administre Clottafact a un paciente se debe registrar el nombre y el número de lote del producto para mantener una relación entre el paciente y el número de lote del medicamento.

Tromboembolia

Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: en pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada. Es necesaria una estrecha monitorización.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia a bajas concentraciones plasmáticas de todos los factores (no solo el fibrinógeno) e inhibidores de coagulación. Por





consiguiente, deberá considerarse el uso de productos sanguíneos que contienen factores de coagulación. Se debe realizar un estrecho seguimiento de la coagulación. Es necesaria una estrecha monitorización de la coagulación.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, Clottafact debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

Reacciones alérgicas o anafilácticas

La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia o de reacción de tipo anafiláctica. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático adecuado.

Nivel de sodio

Clottafact contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

Agentes transmisibles

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con envoltura como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).





Inmunogenicidad

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

Población pediátrica

Se aplican las mismas advertencias y precauciones especiales de empleo a la población pediátrica.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas presentadas en el cuadro siguiente se notificaron a partir de los datos clínicos de 47 pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita incluidos en tres estudios clínicos intervencionistas y en un estudio clínico de tolerancia posterior a la comercialización no intervencionista. Durante estos estudios, se describieron 39 reacciones adversas en 14/47 pacientes (29,8%) que recibieron un total de 631 infusiones de Clottafact.

También se presentan las reacciones adversas notificadas en 172 pacientes con deficiencia de fibrinógeno adquirida incluidos en un estudio clínico intervencionista y en un estudio de tolerancia posterior a la comercialización no intervencionista. Durante estos estudios, se describieron 5 reacciones adversas en 2/172 pacientes (1,2%) que recibieron un total de 249 infusiones de Clottafact.

En total, se describieron 44 reacciones adversas en 16/219 pacientes (7,3%) que recibieron un total de 880 infusiones de Clottafact.

Las reacciones adversas se indican de conformidad con la clasificación MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y términos preferidos). Las frecuencias se evaluaron por infusión de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en la población adulta y pediátrica

Sistema - Órgano	Reacciones adversas	Frecuencia por infusión (N=821)
Trastornos del sistema	Reacciones alérgicas o anafilácticas	Poco frecuente



inmunológico	(incluyendo choque anafiláctico, palidez, vómitos, tos, disminución de la presión arterial, escalofríos, urticaria)	
Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas Mareos	Frecuente Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial) (ver sección 4.4)	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma Embolia pulmonar	Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos*	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción eritematosa Eritema Irritación cutánea Sudores nocturnos	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Poco frecuente

* Vómitos asociados a dolores de cabeza

Población pediátrica

Entre los 47 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno congénita, 26 eran menores de 18 años, de los cuales 21 con menos de 12 años y 10 con menos de 6 años. El perfil de seguridad global en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

Entre los 172 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno adquirida, 2 eran menores de 18 años (entre 12 y 17 años). El perfil de seguridad en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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



del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que las indicaciones deben ser únicamente así:

Nueva indicación:

Indicada para el tratamiento de episodios de sangrado agudo y profilaxis perioperatoria en pacientes adolescentes y adultos con afibrinogenemia o hipofibrinogenemia congénitas.

En población pediátrica la experiencia sistematizada y documentada es limitada

El ajuste de la anterior indicación corresponde a la revisión del estado del arte analizada por la Sala, por lo que cualquier solicitud en contrario debe ser sustentada con información clínica actualizada y suficiente.

Nueva dosificación:

El tratamiento debe iniciarse y monitorizarse con la supervisión de un médico especializado en trastornos de la hemostasia.

Posología

La dosificación y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de los trastornos, de la localización y de la intensidad del sangrado y de la condición clínica del paciente.

El nivel plasmático de fibrinógeno debe medirse inicialmente y después monitorizarse regularmente para determinar la mejor posología y frecuencia de la administración para cada paciente. El estado clínico del paciente y las demás terapias de sustitución deben monitorizarse continuamente.

Los niveles medios normales de fibrinógeno circulante están comprendidos entre 1,5 y 4,5 g/L. El nivel de fibrinógeno crítico por debajo del cual puede ocurrir un sangrado es de aproximadamente 0,5 - 1 g/L.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es necesario instaurar un seguimiento estrecho del tratamiento mediante pruebas de coagulación.



- Deficiencias congénitas

La primera inyección debería aumentar los niveles de fibrinógeno circulante por encima de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta el control y la estabilización de la hemostasia, y después se recomienda un nivel superior a 0,5 g/L hasta la cicatrización completa.

La fórmula utilizada para calcular la dosis inicial es:

Cantidad que se debe inyectar (g) = [nivel objetivo (g/L) - nivel basal (g/L)] x 1/nivel de recuperación (g/L)/(g/kg) x peso corporal (kg).

«1/nivel de recuperación» se determina según el nivel de recuperación del paciente* (ver sección 5.2), o si el nivel de recuperación se desconoce:

- 0,053 (g/kg)/(g/L) para los niños y adolescentes < 40 kg
- 0,043 (g/kg)/(g/L) para los adultos y adolescentes ≥ 40 kg.

* Ejemplo para el cálculo del nivel de recuperación del paciente y de la dosis

En el caso de un paciente de 60 kg con un nivel basal de fibrinógeno indetectable y con un nivel de 1,20 g/L una hora después de la inyección de 0,060 g/kg de CLOTTAFAC:

-El cálculo del nivel de recuperación del paciente es:

$$1,20 \text{ (g/L)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)}$$

- El cálculo de la dosis para un aumento del nivel a 1,0 g/L es:

$$1,0 \text{ g/L} \times 1 / 20,0 \text{ (g/L)/(g/kg)} [o 0,050 \text{ (g/kg)/(g/L)}] \times 60 \text{ kg} = 3 \text{ g.}$$

En caso de urgencia, si el nivel basal de fibrinógeno no está disponible, la dosis inicial recomendada es de 0,05 g/kg administrada por vía intravenosa en los adultos y adolescentes ≥ 40 kg, y debe aumentarse en un 20-25% en los niños y adolescentes < 40 kg.

Los datos muestran que el nivel de recuperación y la semivida in vivo en los adolescentes con un peso corporal < 40 kg son inferiores a los de los adultos y adolescentes con un peso corporal ≥ 40 kg (ver la sección 5.2). Por lo tanto, cuando es desconocido, el nivel de recuperación individual que debe utilizarse deberá adaptarse en función del peso corporal.

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe determinarse según el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

Forma de administración

Clottafact es un polvo que se reconstituye con agua para inyecciones en el momento de la administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración.



Clottafact debe inyectarse lentamente por vía intravenosa, y en una infusión única, inmediatamente después de la reconstitución.

Cuando la situación clínica es estable, Clottafact no debe administrarse con un caudal superior a 4 mL/min. En casos de hemorragias agudas graves, el caudal de administración puede alcanzar los 20 mL/min.

Nuevas contraindicaciones:

Cada vez que se administre Clottafact a un paciente se debe registrar el nombre y el número de lote del producto para mantener una relación entre el paciente y el número de lote del medicamento.

Tromboembolia

Existe un riesgo de trombosis en los pacientes tratados con fibrinógeno humano por deficiencias congénitas o adquiridas, principalmente en caso de altas dosis y de dosis repetidas. Los pacientes tratados con fibrinógeno humano deben ser estrechamente monitorizados para detectar cualquier signo o síntoma de trombosis.

El beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno humano debe sopesarse frente a los riesgos tromboembólicos en las siguientes situaciones: en pacientes con historia de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, con insuficiencia hepática, durante o después de una cirugía, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada. Es necesaria una estrecha monitorización.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia a bajas concentraciones plasmáticas de todos los factores (no solo el fibrinógeno) e inhibidores de coagulación. Por consiguiente, deberá considerarse el uso de productos sanguíneos que contienen factores de coagulación. Se debe realizar un estrecho seguimiento de la coagulación. Es necesaria una estrecha monitorización de la coagulación.

Para el tratamiento de hemorragias agudas graves, Clottafact debe prescribirse en asociación con medidas de cuidado intensivo apropiadas dependiendo del estado clínico y biológico del paciente.

Reacciones alérgicas o anafilácticas



La administración debe detenerse inmediatamente en caso de alergia o de reacción de tipo anafiláctica. En caso de choque anafiláctico, deberá instaurarse un tratamiento sintomático adecuado.

Nivel de sodio

Clottafact contiene un máximo de 69 mg de sodio/vial. Debe tomarse en cuenta este contenido de sodio en el caso de los pacientes con una dieta baja en sodio estricta.

Agentes transmisibles

Entre las medidas estándares para prevenir el riesgo de transmisión de agentes infecciosos contenidos en los medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos se encuentran la selección clínica de los donantes, las pruebas de detección de marcadores específicos de infección en donaciones individuales y en mezclas de plasma y la aplicación de etapas de fabricación eficaces para la inactivación o eliminación de virus. Sin embargo, cuando se administran medicamentos preparados a base de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente el riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida y a otros tipos de agentes infecciosos.

Las medidas tomadas se consideran como efectivas contra los virus con envoltura como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

Las medidas tomadas pueden tener una eficacia limitada contra los virus sin envoltura como el virus de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en los fetos y en las personas que padecen determinados tipos de anemia o inmunodeficiencias.

Los pacientes regularmente tratados con fibrinógeno deben recibir las vacunas pertinentes (hepatitis A y B).

Inmunogenicidad

Pueden aparecer anticuerpos en pacientes con deficiencias congénitas que siguen un tratamiento de sustitución con factores de coagulación, pero hasta la fecha no se ha descrito este tipo de casos con el fibrinógeno.

Población pediátrica



Se aplican las mismas advertencias y precauciones especiales de empleo a la población pediátrica.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas presentadas en el cuadro siguiente se notificaron a partir de los datos clínicos de 47 pacientes con deficiencia de fibrinógeno congénita incluidos en tres estudios clínicos intervencionistas y en un estudio clínico de tolerancia posterior a la comercialización no intervencionista. Durante estos estudios, se describieron 39 reacciones adversas en 14/47 pacientes (29,8%) que recibieron un total de 631 infusiones de Clottafact.

También se presentan las reacciones adversas notificadas en 172 pacientes con deficiencia de fibrinógeno adquirida incluidos en un estudio clínico intervencionista y en un estudio de tolerancia posterior a la comercialización no intervencionista. Durante estos estudios, se describieron 5 reacciones adversas en 2/172 pacientes (1,2%) que recibieron un total de 249 infusiones de Clottafact.

En total, se describieron 44 reacciones adversas en 16/219 pacientes (7,3%) que recibieron un total de 880 infusiones de Clottafact.

Las reacciones adversas se indican de conformidad con la clasificación MedDRA (clasificación por órganos y sistemas y términos preferidos). Las frecuencias se evaluaron por infusión de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$); no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas observadas en la población adulta y pediátrica

Sistema - Órgano	Reacciones adversas	Frecuencia infusión (N=821) por
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones alérgicas o anafilácticas (incluyendo choque anafiláctico, palidez, vómitos, tos, disminución de la presión arterial, escalofríos, urticaria)	Poco frecuente

Trastornos del sistema nervioso	Cefaleas Mareos	Frecuente Poco frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Episodios tromboembólicos (incluyendo trombosis venosa profunda, tromboflebitis superficial) (ver sección 4.4)	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma Embolia pulmonar	Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos*	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción eritematosa Eritema Irritación cutánea Sudores nocturnos	Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor	Poco frecuente

* Vómitos asociados a dolores de cabeza

Población pediátrica

Entre los 47 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno congénita, 26 eran menores de 18 años, de los cuales 21 con menos de 12 años y 10 con menos de 6 años. El perfil de seguridad global en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

Entre los 172 pacientes incluidos en los análisis de seguridad en la deficiencia de fibrinógeno adquirida, 2 eran menores de 18 años (entre 12 y 17 años). El perfil de seguridad en los adultos no difiere del observado en la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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



notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.2.4.2 PERJETA®

Expediente : 20060320
Radicado : 2017163915 / 20181169566
Fecha : 23/08/2018
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial contiene 420mg de Pertuzumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico her2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiher2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones: Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo (categoría d).

Precauciones y advertencias: disfunción ventricular izquierda: se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de her2, incluido perjeta. En el ensayo fundamental cleopatra, el uso de perjeta junto a herceptin y docetaxel no se asoció con un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) ni una disminución de la FEVI en comparación con placebo en combinación con herceptin y docetaxe. No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI.

No se ha estudiado el uso de perjeta en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento $\geq 50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a $< 50\%$ durante el tratamiento adyuvante anterior con herceptin; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran





tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta $>360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente. Se debe evaluar la fevi antes de iniciar el tratamiento con perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento (por ejemplo, trimestralmente) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es $<40\%$ o del $40\%-45\%$ y se asocia con una disminución ≥ 10 puntos del valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de perjeta y herceptin y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con perjeta y herceptin, a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos. Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia: perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad tras la administración de perjeta, se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante asociada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2018007589 emitido mediante Acta No. 01 de 2018, numeral 3.2.4.2 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la modificación de indicaciones para el producto de la referencia.

Indicaciones: Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico her2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiher2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Nuevas indicaciones:

Está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo quienes no han recibido terapia previa con antiHER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.





Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo con alto riesgo de recurrencia

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información relacionada con la significancia clínica no ofrece un respaldo favorable en cuanto a la utilidad de adicionar pertuzumab a la terapia establecida que permita aclarar las dudas sobre la mínima significancia estadística del desenlace supervivencia libre de enfermedad invasiva por tanto considera que este balance es desfavorable y recomienda negar la indicación propuesta puesto que no se dio respuesta al Acta No. 01 de 2018 Segunda Parte, numeral 3.2.4.2.

3.2.8 MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN

3.2.8.1 COSENTYX

Expediente : 20082591
Radicado : 20181188498
Fecha : 14/09/2018
Interesado : Novartis De Colombia S.A,

Composición:
Cada jeringa prellenada contiene 150mg de Secukinumab

Forma farmacéutica:
Solución inyectable

Indicaciones:
Tratamiento alternativo de la psoriasis en placas moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica o fototerapia que no son respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos.

Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con espondilitis anquilosante activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti tnf alfa u otros modificadores de la enfermedad (dmards, por su sigla en inglés).





Cosentyx está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica activa. Como alternativo en pacientes que no han respondido a terapia con anti tnf alfa u otros modificadores de la enfermedad (dmards, por su sigla en inglés)

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad graves al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

- infecciones:

Este medicamento puede aumentar el riesgo de infección. En los ensayos clínicos, se han observado infecciones en pacientes que recibían cosentyx®. La mayoría de tales infecciones eran de naturaleza leve o moderada.

Se debe tener cautela ante la posibilidad de usar cosentyx® en pacientes con infecciones crónicas o con antecedentes de infecciones recurrentes.

Se debe indicar al paciente que busque asesoramiento médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que contraiga una infección grave debe ser objeto de una estrecha observación y no debe recibir cosentyx® hasta que la infección se haya resuelto.

No se tienen notificaciones de una mayor sensibilidad a la tuberculosis procedentes de los ensayos clínicos. Aun así, cosentyx® no debe administrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe considerar la posibilidad de administrar un tratamiento antituberculoso antes de comenzar el tratamiento con cosentyx® en los pacientes con tuberculosis latente.

- enfermedad de crohn:

Se debe tener cautela a la hora de prescribir cosentyx® a pacientes con enfermedad de crohn activa, pues se han observado agudizaciones de dicha enfermedad, a veces graves, en los grupos de cosentyx® y del placebo de los ensayos clínicos. Los pacientes con enfermedad de crohn activa que reciben cosentyx® deben ser objeto de una observación estrecha.

- reacciones de hipersensibilidad:

Si sobrevienen reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas graves, es necesario interrumpir de inmediato la administración de cosentyx® y tomar las medidas terapéuticas adecuadas.





Individuos sensibles al látex (aplicable solo a la jeringa o la pluma precargada):

El capuchón extraíble de la jeringa precargada y de la pluma precargada de cosentyx® contiene un derivado del látex (o goma) natural. Aunque no se detectan restos de látex natural en el capuchón, todavía no se ha investigado la inocuidad del uso de la jeringa precargada o de la pluma precargada de cosentyx® en individuos sensibles (alérgicos) al látex.

-vacunas:

Las vacunas elaboradas con microbios vivos (vacunas atenuadas) no deben administrarse simultáneamente con cosentyx®.

Los pacientes tratados con cosentyx® pueden recibir de forma simultánea vacunas inactivadas o no elaboradas con microbios vivos. En un estudio, después de la administración de vacunas antigripales inactivadas y antimeningocócicas, una proporción similar de pacientes del grupo de cosentyx® y del placebo fueron capaces de generar una respuesta inmunitaria humoral satisfactoria que por lo menos cuadruplicó los títulos de anticuerpos contra tales vacunas. Los datos indican que cosentyx® no inhibe la respuesta inmunitaria humoral a las vacunas antimeningocócicas o antigripales.

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

- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto de Abril de 2018
- Información para prescribir de Abril de 2018
- Declaración sucinta, versión 2.2 de Abril de 2018

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

Psoriasis en placas:

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis psoriásica





La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.

En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Polvo para solución inyectable

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución.

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las



instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Más de 11 900 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 20 995 años-paciente. De estos pacientes, más de 7100 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, 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 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis

Reacciones adversas	Secukinumab	Placebo	Categoría de
---------------------	-------------	---------	--------------



	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
1) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas. 2) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados



Infecciones e infestaciones

Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico





observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondilitis anquilosante

Cosentyx se estudió en dos ensayos comparativos con placebo efectuados en 590 pacientes con espondilitis anquilosante (394 recibieron Cosentyx y 196 recibieron placebo), con una exposición total de 755 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 469 días en el estudio AS 1 y 460 días en el estudio AS 2). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Inserto de Abril de 2018**
- **Información para prescribir de Abril de 2018**
- **Declaración sucinta, versión 2.2 de Abril de 2018**

Nueva dosificación:

Posología y administración

Posología

Psoriasis en placas:

La dosis recomendada es de 300 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. En función de la respuesta clínica, la dosis se puede aumentar a 300 mg.





En los pacientes con respuesta insatisfactoria a los inhibidores del TNF α y los pacientes con psoriasis en placas concomitante moderada o severa, la dosis recomendada es de 300 mg en inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento. Cada dosis de 300 mg se administra repartida en dos inyecciones subcutáneas de 150 mg.

Espondilitis anquilosante

La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y luego con periodicidad mensual durante la fase de mantenimiento.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

Cosentyx no se ha estudiado específicamente en estas poblaciones de pacientes.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del medicamento en los menores de 18 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis.

Modo de administración

Polvo para solución inyectable

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. Antes de administrarlo, es necesario disolver el polvo para reconstituir la solución.

Jeringa precargada y pluma precargada

Cosentyx se administra por inyección subcutánea. En la medida de lo posible, la inyección no debe aplicarse en zonas de la piel afectadas por la psoriasis.

Los pacientes pueden autoinyectarse Cosentyx después de aprender correctamente la técnica de inyección subcutánea, siempre que lo juzgue conveniente el médico. Sin embargo, este debe garantizar el seguimiento adecuado de tales pacientes. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la dosis completa de Cosentyx según las instrucciones que figuran en el prospecto, el cual contiene instrucciones detalladas para la administración del producto.

Nuevas reacciones adversas:



Resumen del perfil toxicológico

Más de 11 900 pacientes recibieron Cosentyx en estudios clínicos efectuados con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas y otras enfermedades autoinmunitarias), lo que representa una exposición de 20 995 años-paciente. De estos pacientes, más de 7100 estuvieron expuestos a Cosentyx al menos durante un año.

Reacciones adversas en la psoriasis en placas

Se agruparon los datos de cuatro estudios de fase III sobre psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx en comparación con el placebo hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2076 pacientes en total (de los cuales 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias superiores (casi siempre rinofaringitis y rinitis). La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios de fase III sobre psoriasis en placas, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento a causa de eventos adversos fue cercana al 1,2% tanto en el grupo de Cosentyx como en el del placebo.

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, 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 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos sobre psoriasis

Reacciones adversas	Secukinumab	Placebo	Categoría de
---------------------	-------------	---------	--------------



	300 mg (N = 690) n (%)	150 mg (N = 692) n (%)		
Infecciones e infestaciones				
Infecciones de las vías respiratorias superiores	117 (17,0)	129 (18,6)	72 (10,4)	Muy frecuente
Herpes bucal	9 (1,3)	1 (0,1)	2 (0,3)	Frecuente
Candidiasis bucal	4 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	Infrecuente
Tiña del pie	5 (0,7)	5 (0,7)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia	2 (0,3)	1 (0,1)	0 (0)	Infrecuente
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	5 (0,7)	2 (0,3)	1 (0,1)	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Rinorrea	8 (1,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (4,1)	18 (2,6)	10 (1,4)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Urticaria	4 (0,6)	8 (1,2)	1 (0,1)	Frecuente
3) En los estudios clínicos comparativos con placebo (fase III) sobre psoriasis en placas, los pacientes recibieron 300 o 150 mg de secukinumab o el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas. 4) Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en el mayor porcentaje observado en cualquiera de los grupos del secukinumab.				

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Desde la comercialización de Cosentyx se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación, a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.



Tabla 2 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados

Infecciones e infestaciones Candidiasis mucocutánea

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los estudios clínicos sobre psoriasis en placas (en los que un total de 1382 pacientes recibieron Cosentyx y 694 el placebo durante un periodo de hasta 12 semanas), se registraron infecciones en el 28,7% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. Se registraron infecciones graves en el 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en el 0,3% de los que recibieron el placebo.

Durante el periodo completo de tratamiento (en el que un total de 3430 pacientes recibieron Cosentyx, generalmente durante 52 semanas), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por cada paciente-año de seguimiento). Se notificaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,015 por cada paciente-año de seguimiento).

Las tasas de infección observadas en los ensayos clínicos de la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante fueron similares a las observadas en los estudios de la psoriasis.

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se observaron urticaria y, raramente, reacciones anafilácticas a Cosentyx.

Inmunogenia

En los ensayos clínicos de la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx generaron anticuerpos antiseckinumálicos a lo largo del periodo de tratamiento de hasta 52 semanas. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antiseckinumálicos surgidos durante el tratamiento eran anticuerpos neutralizantes, pero ello no se asoció a una pérdida de eficacia o a anomalías farmacocinéticas.

Reacciones adversas en la artritis psoriásica





Cosentyx se estudió en cinco ensayos comparativos con placebo efectuados en 2754 pacientes con artritis psoriásica (1871 recibieron Cosentyx y 883 recibieron placebo), con una exposición total a Cosentyx de 4478 años-paciente. El perfil toxicológico observado en los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis.

Reacciones adversas en la espondilitis anquilosante

Cosentyx se estudió en dos ensayos comparativos con placebo efectuados en 590 pacientes con espondilitis anquilosante (394 recibieron Cosentyx y 196 recibieron placebo), con una exposición total de 755 años-paciente (mediana de la duración de la exposición en los pacientes tratados con secukinumab: 469 días en el estudio AS 1 y 460 días en el estudio AS 2). El perfil toxicológico observado en los pacientes con espondilitis anquilosante que recibieron Cosentyx concuerda con el observado en los pacientes con psoriasis

3.2.8.2. AVAXIM 160 U

Expediente : 213330
Radicado : 2017161818/ 20181153038
Fecha : 07/11/2017-31/07/2018
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición: cada 0,5 ml de suspensión contiene virus de la Hepatitis A inactivado 160 unidades antigénicas

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: para la inmunización activa contra la infección causada por el virus de la hepatitis a, para la prevención de la infección provocada por el virus de La Hepatitis A en adolescentes a partir de 16 años y en adultos.

El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora aprobación de Inserto Versión 11/2016.

El Grupo de Apoyo a la Sala Especializada de Medicamentos y productos Biológicos de la Comisión Revisora solicita conceptuar Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, interacciones, embarazo y lactancia, Reacciones Adversas





dosificación para el producto de la referencia, de acuerdo a información contenida en Inserto Versión 11/2016 allegado bajo radicado 2017161818 del 07/11/2017.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora recomienda aprobar las Contraindicaciones, Advertencias y precauciones, interacciones, embarazo y lactancia, dosificación para el producto de la referencia así:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los demás componentes de esta vacuna.

Hipersensibilidad a la neomicina (antibiótico utilizado durante la fabricación de la vacuna y que puede estar presente en ésta en pequeñas cantidades).

Hipersensibilidad a AVAXIM 160 U.

Si tiene una enfermedad con fiebre elevada la vacunación debe posponerse hasta la curación.

Advertencias y precauciones:

Como en el caso de cualquier vacuna inyectable, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una eventual reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja, especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como problemas transitorios de la visión, parestesias y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo.

AVAXIM 160 U no se ha estudiado en pacientes que presentan una inmunidad disminuida.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Por lo tanto se recomienda esperar el fin del tratamiento para vacunar o verificar la adecuada protección de la persona. Sin embargo, se recomienda la vacunación de personas que presentan inmunodepresión crónica, tal como una infección con VIH, a pesar de que la respuesta en anticuerpos podría ser limitada.



Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación.

El efecto de la administración de AVAXIM 160 U durante el período de incubación de la hepatitis A no se ha documentado. En este caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en personas que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado hasta ahora ningún estudio en estos individuos.

Como con todas las vacunas, la vacunación podría no generar una respuesta protectora en ciertas personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por los virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Dado que la inyección intramuscular es probable que cause la formación de un hematoma en el lugar de la inyección en personas con trastornos de la sangre, tales como hemofilia o trombocitopenia, o en las personas tratadas con un anticoagulante; en este caso debe evaluarse la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos sitios diferentes. Las tasas de seroprotección no cambian, pero los títulos de anticuerpos pueden ser más bajos que los obtenidos cuando esta vacuna se administra sola.

Si se administra concomitantemente, esta vacuna no se debe mezclar con otras vacunas en la misma jeringa.

Dado que esta vacuna se inactiva, la combinación con otras vacunas inactivadas que usan un sitio de inyección diferente generalmente no causa interferencia.

Esta vacuna se puede administrar de forma simultánea, pero en dos sitios diferentes, con una vacuna antitifoidea polisacárida.





Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos sitios diferentes, con vacuna viva contra la fiebre amarilla.

Esta vacuna se puede usar como refuerzo en sujetos que recibieron la vacunación primaria con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Tratamientos inmunosupresores pueden inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos confiables sobre la teratogénesis en animales.

En la práctica clínica, actualmente no existen datos de suficiente relevancia para evaluar el posible efecto malformativo o fetotóxico de la vacuna contra la hepatitis A cuando se administra durante el embarazo.

Como medida de precaución, es mejor no usar esta vacuna durante el embarazo a menos que exista un riesgo importante de contaminación

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene previsto tener un hijo, consulte a su médico antes de recibir la vacuna.

Lactancia

La utilización de esta vacuna es posible durante la lactancia.

Reacciones Adversas

Dentro de cada clasificación por órganos y sistemas, los acontecimientos adversos se clasifican según indicadores de frecuencia, las reacciones más frecuentes primero, usando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes ($=1/10$), Frecuentes ($=1/100$, $<1/10$), Poco frecuentes ($=1/1000$, $<1/100$), Raras ($=1/10000$, $<1/1000$), Muy raras ($<1/10000$), incluyendo notificaciones aisladas.

Estudios clínicos

En ensayos clínicos, las reacciones adversas fueron normalmente leves y limitadas a los primeros días después de la vacunación con recuperación espontánea. Las reacciones adversas observadas con Avaxim fueron:

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza



Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarrea, dolor abdominal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: mialgia/artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, dolor leve local.

Frecuentes: fiebre leve.

Poco frecuentes: eritema

Raras: nódulo en el punto de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: elevación de las transaminasas (leve y reversible).

Dosificación

Se administra una dosis de 0,5 mL de AVAXIM 160 U a los sujetos a partir de los 16 años. Estará protegido contra la hepatitis A unos 14 días después de la primera dosis.

Con el fin de obtener una protección de larga duración contra la hepatitis A, necesitará una segunda inyección (refuerzo) de vacuna contra la hepatitis A. En general, se administra entre 6 y 12 meses después de la primera dosis y puede hacerse hasta 36 meses después de la primera dosis. Este refuerzo le protegerá contra la hepatitis A durante más de 10 años.

AVAXIM 160 U puede administrarse igualmente en dosis de refuerzo de la vacunación contra la hepatitis A si ha recibido una primera inyección con la vacuna combinada antitifoídica (polisacárida Vi purificada) y hepatitis A (inactivada) de 6 a 36 meses antes.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el documento Inserto Versión 11/2016.

3.2.8.3 NEULASTIM ® SOLUCION INYECTABLE 6 MG/0.6 ML



Expediente : 19959519
Radicado : 2017181357
Fecha : 12/12/2018
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:

Cada jeringa prellenada con 0,6 mL contiene 6mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por e. Coli o a alguno de los excipientes. Advertencias y precauciones especiales para su uso: datos clínicos obtenidos a partir de un número limitado de pacientes sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de neulastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro. No se ha investigado la seguridad y eficacia de neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (lma) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda. No se ha establecido la seguridad y eficacia de neulastim administrado en pacientes < 55 años con leucemia mieloide aguda de novo con citogenética t (15;17). No se ha investigado la seguridad y eficacia de neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos. Eventos adversos pulmonares: se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq$ igual 1/1.000 a $<$ 1/100), tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g), en particular neumonía intersticial. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados





pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (sdra). En estos casos, se deberá suspender la administración de neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado. Glomerulonefritis: se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina. Síndrome de fuga capilar: se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y deben recibir tratamiento de soporte estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos. Esplenomegalia y ruptura esplénica: se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro. Trombocitopenia y anemia: el tratamiento con neulastim solo, no evita la trombocitopenia ni la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave. Anemia de células falciformes: las crisis de anemia de células falciformes se asocian con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos y de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva. Leucocitosis: se han observado cuentas en los glóbulos blancos iguales o superiores a 100×10^9 /l en menos del 1% de los pacientes tratados con neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son pasajeras, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar cuentas de leucocitos a intervalos





regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los 50×10^9 /l tras el punto mínimo esperado. Hipersensibilidad: se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con neulastim. Suspenda definitivamente neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días. Inmunogenicidad: como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante. La seguridad y eficacia de neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente. La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas. El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con cambios transitorios de positividad ósea observables por imagen. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento. Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, por lo que se considera libre de sodio. El dispositivo on-body inyector de neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa. Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

Nuevas advertencias y precauciones especiales para su uso:

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de neulastim en la leucemia mieloide aguda; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.





No se ha investigado la seguridad y eficacia de neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con leucemia mieloide aguda (lma) secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de neulastim administrado en pacientes < 55 años con lma de novo con citogenética t (15; 17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes (? 1/1.000 a < 1/100), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (sdra). En estos casos, se deberá suspender la administración de neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración.





Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con neulastim solo, no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/l$ en menos del 1% de los pacientes tratados con neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/l$ tras el punto mínimo esperado.





Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con neulastim. Suspenda definitivamente neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos.

Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

El on-body injector de neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (fec-g), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.





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

- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias.
- Inserto Versión 4 de diciembre de 2017
- Información para prescribir Versión 4 de diciembre de 2017

Nueva dosificación:

El tratamiento con Neulastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de Neulastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Método de administración

Neulastim se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual o a través de su uso con el On-body Injector de Neulastim, el cual es co-empacado con una jeringa prellenada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Neulastim 6 mg solución inyectable en jeringa prellenada con el On-body Injector

El On-body Injector se debe llenar utilizando la jeringa prellenada coempacada. El On-body Injector se debe aplicar sobre piel intacta, no irritada en la parte posterior del brazo o sobre el abdomen. La parte posterior del brazo solo se debe usar si se dispone de un cuidador que monitoree el estado del On-body Injector. Aproximadamente 27 horas después de que se haya aplicado el On-body Injector sobre la piel del paciente, Neulastim será administrado durante 45 minutos aproximadamente. Una vez que el On-body Injector esté lleno, debe usarse inmediatamente y se puede usar el mismo día que la administración de la quimioterapia citotóxica, siempre y cuando se tome el tiempo de administración para asegurar que el Onbody Injector entregue Neulastim al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

El On-body Injector solo se debe usar con la jeringa prellenada coempacada. Dicha jeringa prellenada que viene en el mismo empaque contiene solución adicional para compensar el líquido residual retenido en el On-body Injector después de la entrega.



Si la jeringa prellenada coempacada con el On-body Injector se usa para administrar manualmente una inyección subcutánea, el paciente recibirá más de la dosis recomendada. Si la jeringa prellenada para administración manual se usa con el On-body Injector, el paciente puede recibir menos de la dosis recomendada.

Para consultar las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración.

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños. En las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 se describen los datos disponibles, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de Neulastim en LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t(15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar



las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia



El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Error de medicación como resultado de falla del dispositivo

Existe un riesgo de error de medicación, especialmente de una dosis parcial o la pérdida de dosis de pegfilgrastim, en caso de que se presente una falla o mal funcionamiento con el On-body Injector. En caso de una dosis parcial o perdida, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar eventos como neutropenia, neutropenia febril y/o infección que si la dosis se hubiera entregado de forma correcta. El profesional de la salud debe asegurarse de que el paciente reciba una capacitación adecuada acerca del Onbody Injector y entienda que si sospecha de una falla o mal funcionamiento del dispositivo, el paciente debe informar inmediatamente a un profesional de la salud pues puede necesitar una dosis de reemplazo. En el inserto del empaque se proporcionan instrucciones de uso completas para los profesionales de la salud y los pacientes.

Aortitis

Se han reportado casos de aortitis en pacientes recibiendo pegfilgrastim, en ocasiones con signos y síntomas generalizados como fiebre y aumento de marcadores inflamatorios. Considere la presencia de aortitis en pacientes que desarrollen estos signos y síntomas sin etiología conocida.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado





eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos.





Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

El On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

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

- **Modificación de dosificación**
- **Modificación de precauciones y advertencias.**
- **Inserto Versión 4 de diciembre de 2017**
- **Información para prescribir Versión 4 de diciembre de 2017**

Nueva dosificación:

El tratamiento con Neulastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de Neulastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

Método de administración

Neulastim se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual o a través de su uso con el On-body Injector de Neulastim, el cual es co-empacado con una jeringa prellenada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.





Neulastim 6 mg solución inyectable en jeringa prellenada con el On-body Injector

El On-body Injector se debe llenar utilizando la jeringa prellenada coempacada. El On-body Injector se debe aplicar sobre piel intacta, no irritada en la parte posterior del brazo o sobre el abdomen. La parte posterior del brazo solo se debe usar si se dispone de un cuidador que monitoree el estado del On-body Injector. Aproximadamente 27 horas después de que se haya aplicado el On-body Injector sobre la piel del paciente, Neulastim será administrado durante 45 minutos aproximadamente. Una vez que el On-body Injector esté lleno, debe usarse inmediatamente y se puede usar el mismo día que la administración de la quimioterapia citotóxica, siempre y cuando se tome el tiempo de administración para asegurar que el Onbody Injector entregue Neulastim al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

El On-body Injector solo se debe usar con la jeringa prellenada coempacada. Dicha jeringa prellenada que viene en el mismo empaque contiene solución adicional para compensar el líquido residual retenido en el On-body Injector después de la entrega. Si la jeringa prellenada coempacada con el On-body Injector se usa para administrar manualmente una inyección subcutánea, el paciente recibirá más de la dosis recomendada. Si la jeringa prellenada para administración manual se usa con el On-body Injector, el paciente puede recibir menos de la dosis recomendada.

Para consultar las instrucciones sobre la manipulación del medicamento antes de la administración.

Población pediátrica

No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños. En las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 se describen los datos disponibles, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo. Sin embargo, no se han





establecido los efectos a largo plazo de Neulastim en LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t(15;17).

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), en particular neumonía intersticial, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.



**Síndrome de fuga capilar**

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se administran agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Error de medicación como resultado de falla del dispositivo

Existe un riesgo de error de medicación, especialmente de una dosis parcial o la pérdida de dosis de pegfilgrastim, en caso de que se presente una falla o mal funcionamiento con el On-body Injector. En caso de una dosis parcial o perdida, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar eventos como neutropenia, neutropenia febril y/o infección que si la dosis se hubiera entregado de forma correcta. El profesional de la salud debe asegurarse de que el paciente reciba una capacitación adecuada acerca del Onbody Injector y entienda que si sospecha de una falla o mal funcionamiento del dispositivo, el paciente debe informar inmediatamente a un profesional de la salud pues puede necesitar una dosis de reemplazo. En el inserto del empaque se proporcionan instrucciones de uso completas para los profesionales de la salud y los pacientes.

Aortitis



Se han reportado casos de aortitis en pacientes recibiendo pegfilgrastim, en ocasiones con signos y síntomas generalizados como fiebre y aumento de marcadores inflamatorios. Considere la presencia de aortitis en pacientes que desarrollen estos signos y síntomas sin etiología conocida.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vaso-oclusiva.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento. En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim. Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.





Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos.

Neulastim contiene sorbitol. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, no deberían ser tratados con este medicamento.

Neulastim contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

El On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe estar correctamente registrada en la historia clínica del paciente.

3.3. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.3.1 HEMODERIVADOS





Radicado : 20181108259

Fecha : 31/05/2018

Interesado : Biospifar S.A.

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

1. Para la ampliación de indicaciones de un producto hemoderivado, es requisito presentar estudios clínicos “completos”, incluyendo protocolos?
2. La ampliación de indicaciones de un producto hemoderivado puede soportarse con artículos que contienen resúmenes de los estudios clínicos y que han sido publicados en revistas indexadas de reconocimiento científico?
3. En caso de ser requisito la presentación de estudios clínicos “completos” para la ampliación de indicaciones de un producto hemoderivado. Cuál es la normatividad o justificación técnica?
4. La ampliación de indicaciones para un producto hemoderivado puede soportarse con conceptos previos de la comisión revisora para el mismo principio activo.

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

1. Para la ampliación de indicaciones de un producto hemoderivado, es requisito presentar estudios clínicos “completos”, incluyendo protocolos?

Rta: No es indispensable aportar los protocolos, pero si información suficiente de los estudios clínicos propios, que permita hacer la evaluación del balance beneficio riesgo en las nuevas indicaciones del principio activo, es decir eficacia y seguridad, cuando la Sala lo considere necesario y dependiendo del tipo de molécula podrá solicitar un ejercicio clínico adicional. Lo anterior según lo establecido en el Decreto 1782 de 2014





2. La ampliación de indicaciones de un producto hemoderivado puede soportarse con artículos que contienen resúmenes de los estudios clínicos y que han sido publicados en revistas indexadas de reconocimiento científico?

Rta: Las publicaciones allegadas deben contener información suficiente de los estudios clínicos que soportan la ampliación de indicación, que permita hacer la evaluación del balance beneficio riesgo, es decir eficacia y seguridad, sin embargo, cuando la Sala lo considere necesario y dependiendo del tipo de molécula podrá solicitar un ejercicio clínico adicional. Lo anterior según lo establecido en el Decreto 1782 de 2014

3. En caso de ser requisito la presentación de estudios clínicos “completos” para la ampliación de indicaciones de un producto hemoderivado.Cuál es la normatividad o justificación técnica?

Rta: La normatividad es el Decreto 1782 de 2014

4. La ampliación de indicaciones para un producto hemoderivado puede soportarse con conceptos previos de la comisión revisora para el mismo principio activo.

Rta: Si, con base en conceptos vigentes. Cuando la Sala lo considere necesario y dependiendo del tipo de molécula podrá solicitar un ejercicio clínico adicional.

3.3.2 HEPARINA SODICA INYECTABLE 5.000 U.I./mL

Expediente : 19970942
Radicado : 20181140411
Fecha : 13/07/2018
Interesado : B. Braun Medical S.A
Fabricante : B. Braun Medical S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora los estudios solicitados mediante resolución No. 2018017114.

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





Comisión Revisora considera que el interesado da respuesta satisfactoria según lo establecido en el Acta No. 03 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.

3.3.3 BEVACIZUMAB

Radicado : 20181221853
Fecha : 29/10/2018
Interesado : Productos Roche S.A.

El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al concepto emitido en el Acta No. 03 de 2018, numeral 3.3.1 con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la información para prescribir e inserto CDS 35.0 de octubre de 2016.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que si bien la alerta que genera el llamado a revisión de oficio es en primera línea de tratamiento de glioblastoma multiforme, al revisar los datos actualizados del ensayo clínico soporte de la indicación en segunda línea de tratamiento, se encuentra que no existe evidencia robusta de aumento en sobrevida global o calidad de vida. Tomando en conjunto esta información la Sala considera que se requiere información adicional que soporte la indicación en segunda línea en glioblastoma multiforme.

3.3.4. PROTECCION DE DATOS INHIBIDORES DE KINASA

Radicado : 20181089767
Fecha : 08/05/2018
Interesado : Laboratoria Franco Colombiana Lafrancol S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Noviembre de 2018 al interesado Laboratoria Franco Colombiana Lafrancol S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón de la Protección de datos Inhibidores de Kinasa

3.3.5. SOLIRIS



Radicado : 20181122497
Fecha : 19/06/2018
Interesado : Alexion Pharma Colombia S.AS

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Noviembre de 2018 al interesado Alexion Pharma con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Soliris (concepto. Acta No. 06 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.4.5.).

3.3.6. BEVACIZUMAB

Radicado : 20181187143
Fecha : 13/09/2018
Interesado : EXELTIS S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de Noviembre de 2018 al interesado Exeltis S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Bevacizumab (concepto Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.5.).

3.4 ACLARACIONES

3.4.1. VOLTAREN EMULGEL VOLTAREN EMULGEL FORTEL 2.30%

Expediente : 227297 / 20058288
Radicado : 2017149635 / 2017151811
Fecha : 13/10/2017
Interesado : Glaxosmithkline Consumer Healthcare Colombia S.A.S.

El Grupo de Apoyo solicita indicar que el concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora mediante Acta No. 05 de 2017 Primera Parte SEMNNIMB , numeral 3.1.2.9, aplica para el producto VOLTAREN EMULGEL FORTEL 2.30%, radicado 2017151811 y expediente 20058288

3.4.2. VANDETANIB



Radicado: 20181025055

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclara el concepto emitido en Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.3.3., en el sentido de indicar que dado que mediante Acta No. 10 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.4, se recomendó negar la evaluación farmacológica del producto de la referencia, no es procedente pronunciarse respecto a la declaración de Vandetanib como nueva entidad química, según lo establecido en el Decreto 2085 de 2002. Lo anterior, teniendo en cuenta que en el Acta No. 01 de 2017 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., la Sala no hizo ningún pronunciamiento respecto a la declaración como nueva entidad química.

3.4.3. CINRYZE

Expediente : 20131422
Radicado : 2017110041

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido mediante Acta No. 04 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.2.1, en el sentido de indicar que la composición y el principio activo son los siguientes y no como aparece en el Acta mencionada:

Principio activo: C1 Inhibidor de la esterasa de origen Humano

Composición: Cada vial contiene 500 U de C1 Inhibidor de la esterasa de origen Humano

Siendo las 16:00 del día 22 de Noviembre de 2018, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:





JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

CLAUDIA YANETH NIÑO CORDERO
Miembro SEMNNIMB

JOHANNA ANDREA GARCIA CORTES
Miembro SEMNNIMB

ROSANA RAMIREZ PEDREROS
Miembro SEMNNIMB



LAURA ANGÉLICA PINEDA VELANDIA MAYRA ALEJANDRA GÓMEZ LEAL

Miembro SEMNNIMB

Miembro SEMNNIMB

ANGELICA GINNETH FULA ARGUELLO

Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ

Secretaria SEMNNIMB

FRANCISCO JAVIER SIERRA ESTEBAN

**Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB**

