



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

ACTA No. 14 DE 2019

SESIÓN ORDINARIA

23, 24, 25 y 26 DE SEPTIEMBRE DE 2019

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

**3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro
Sanitario Nuevo)**

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.8. ACLARACIONES

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Jorge Eliecer Olarte Caro
Jesualdo Fuentes González
Manuel José Martínez Orozco
Mario Francisco Guerrero Pabón
Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez
Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Kenny Cristian Díaz Bayona
Sindy Pahola Pulgarin Madrigal
Ana Maria Pedroza Pastrana
Judith Del Carmen Mestre Arellano

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

Gicel Karina López González

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 13 de 2019 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 MEDICAMENTOS DE SÍNTESIS

3.1.1.1 PREVMIS 240 MG TABLETAS PREVMIS 480 MG TABLETAS

Expediente : 20165420
Radicado : 20191121065
Fecha : 26/06/2019
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

Composición:

Cada Tableta contiene 240mg de Letermovir

Cada Tableta contiene 480mg de Letermovir

Forma farmacéutica: Tableta.

Indicaciones:

Prevymis está indicado para la profilaxis de la infección y de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en receptores adultos de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT por las siglas en inglés) seropositivos a CMV [R+].

Contraindicaciones:

Prevymis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a letermovir o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.

Pimozida

La administración concomitante de Prevymis puede dar como resultado un aumento en las concentraciones de pimozida, debido a la inhibición del citocromo P450 (CYP3A) por letermovir, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*.

Alcaloides del ergot

La administración concomitante de Prevymis puede resultar en un incremento en las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo.

Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina

La administración concomitante de Prevymis en combinación con ciclosporina puede resultar en un incremento significativo en las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede llevar a miopatía o rabdomiólisis.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El uso concomitante de Prevymis y ciertos fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden provocar:

- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de fármacos concomitantes o de Prevymis.
- Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del fármaco concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del fármaco concomitante.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A con intervalos terapéuticos estrechos (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), debido a que la administración conjunta puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A. Se recomienda la supervisión cercana y/o el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A administrados conjuntamente.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Adultos seropositivos a CMV, Receptores [R+] de un HSCT Alogénico

Se evaluó la seguridad de Prevymis en un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001), en el cual 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados con Prevymis (N=373) o con placebo (N=192) hasta la Semana 14 post-trasplante, y se les dio seguimiento para seguridad hasta la Semana 24 post-trasplante.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que se presentaron en por lo menos el 1% de los sujetos en el grupo de Prevymis hasta la Semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que con placebo fueron: náusea, diarrea y vómito (Tabla 2).

Tabla 2: Estudio P001, Reacciones Adversas Reportadas en ≥1% de receptores de HSCT en el Grupo de Prevymis y con una Frecuencia Mayor que con Placebo hasta la Semana 24 Post-Trasplante

Reacción Adversa	Prevymis (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%
diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

En un sujeto se reportó hipersensibilidad como reacción adversa no grave con Prevymis.

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo discontinuaron el medicamento de estudio debido a alguna reacción adversa (4.8% con Prevymis frente a 3.6% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente, que provocaron la discontinuación de Prevymis fueron náusea (1.6%), vómito (0.8%) y dolor abdominal (0.5%).

Anormalidades de Laboratorio

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente clínicamente significativos en valores de laboratorio (p. ej. hematología, química y funciones renal y hepática) fue similar en los grupos de Prevymis y de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de o del tiempo hasta el injerto entre los grupos de Prevymis y de placebo.

Se evaluaron los biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos varones en P001. Los cambios desde el inicio del estudio en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B,

hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) y testosterona séricas) fueron similares en los grupos de Prevymis y de placebo.

Interacciones:
Efectos de Otros Fármacos sobre Prevymis

Letermovir es un sustrato de transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y glicoproteínas P (P-gp por sus siglas en inglés) y enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (uridinadifosfato glucuroniltransferasa) 1A1/3 (UGT1A1/3). La co-administración de Prevymis con fármacos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de Prevymis es de 240 mg una vez al día.

No se recomienda la administración conjunta de Prevymis con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, P-gp) y/o enzimas (por ejemplo, UGT) debido a la posibilidad de una disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir.

La administración concomitante de rifampicina dio lugar a un aumento inicial en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1 / 3) que no es clínicamente relevante, seguido de una disminución clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la administración conjunta continuada de rifampina.

Efectos de Prevymis sobre Otros Fármacos

La co-administración de Prevymis con midazolam resulta en un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A. La co-administración de Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos CYP3A administrados conjuntamente.

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de Prevymis con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente.

Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras potenciales

Si se realizan ajustes en la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Prevymis, se deben volver a ajustar las dosis, después de que el tratamiento con Prevymis finalice.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos del CYP3A puede ser similar a un inhibidor potente del CYP3A. Consulte la información para prescribir para la dosificación de sustratos del CYP3A con un inhibidor potente del CYP3A.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre agentes que son tanto sustratos del CYP3A como de OATP1B1/3 puede ser diferente del que sucede cuando se administran con Prevymis solo. Consulte la información para prescribir de ambos, el fármaco co-administrado y ciclosporina.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas están

Acta No. 14 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

basadas en estudios realizados con Prevymis o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con Prevymis.

Tabla 1: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Importantes: se Puede Recomendar Alteración en la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacciones Predichas*

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de Depuración: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la Concentración†	Comentario Clínico
Anti-arrítmicos		
amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de Prevymis con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo frecuente de las concentraciones de amiodarona.
Antibióticos		
Nafcilina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y nafcillin.
Anticoagulantes		
Warfarina#	↓ Concentraciones de Warfarina	La administración conjunta de Prevymis con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Warfarina Se debe realizar un monitoreo frecuente de INR mientras la warfarina se coadministra con Prevymis [§] .
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y carbamazepina.
Fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración

		conjunta de Prevymis y fenobarbital.
Fenitoína	↓ letermovir ↓ Fenitoína	La administración conjunta de Prevymis con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Prevymis puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenitoína.
Antidiabéticos		
gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de Prevymis con gliburida puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa [§] .
Antifúngicos		
voriconazol [‡]	↓ voriconazol	La co-administración de Prevymis con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha buscando una reducción en la eficacia de voriconazol [§] .
Antimicobacterianos		
Rifabutina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifabutina
Rifampicina [‡]	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifampicina.
Antipsicóticos		
Tioridazina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y tioridazina
Antagonistas de endotelina		
Bosentan	↓ letermovir	Co-administration of Prevymis with

		bosentan may decrease plasma concentrations of letemovir. Co-administration of Prevymis and bosentan is not recommended.
Productos Herbales		
Hierba de San Juan ((<i>Hypericum perforatum</i>))	↓ letemovir	La administración conjunta de Prevymis con la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letemovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y la hierba de San Juan.
Medicamentos para el tratamiento del Virus de la inmunodeficiencia humana		
Efavirenz	↓ letemovir	La administración conjunta de Prevymis con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letemovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y efavirenz.
Etravirina	↓ letemovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letemovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Nevirapina	↓ letemovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letemovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La co-administración de Prevymis con atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con Prevymis[§].
pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑ simvastatina	No se recomienda la co-administración de Prevymis y pitavastatina o simvastatina. Cuando Prevymis se administra en

		conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina [ver 3 CONTRAINDICACIONES].
Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa Ejemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Inmunosupresores		
ciclosporina [‡]	↑ ciclosporina ↑ letermovir	La co-administración de Prevymis con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de Prevymis debe reducirse a 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajuste de Dosis en Adultos]. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda[§].
sirolimus [‡]	↑ sirolimus	La co-administración de Prevymis con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda [§] .
tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La co-administración de Prevymis con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las

		concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda [§] .
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	La co-administración de Prevymis con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i>), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Agentes promotores de la vigilia		
Modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y modafinil.
Substratos del CYP2C8[¶]		
Ejemplos: repaglinida rosiglitazona	↑ concentraciones de los substratos del CYP2C8	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP2C8. Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa, durante la co-administración de repaglinida o rosiglitazona [§] .
Substratos del CYP3A^b		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam‡, quinidina	↑ concentraciones de los substratos del CYP3A	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP3A. Cuando Prevymis se co-administre con un sustrato del CYP3A, consulte la información para prescribir para la dosificación del sustrato del CYP3A con un inhibidor moderado del CYP3A [§] . Se recomienda monitoreo frecuente buscando reacciones adversas relacionadas a estos agentes, durante la co-administración. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los

		substratos del CYP3A [§] [ver 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico debido a Interacciones Medicamentosas].
* Esta tabla no es completamente inclusiva. † ↓ =disminución, ↑=incremento ‡ Se han estudiado estas interacciones. § Consultar la información para prescribir correspondiente. ¶ Con base en un modelo farmacocinético basado fisiológicamente.		

Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con Prevymis

No se prevé ninguna interacción medicamentosa clínicamente importante cuando Prevymis se co-administre con inhibidores (P-gp).

No hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de la P-gp y de aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con Prevymis en los estudios clínicos.

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre letermovir y los fármacos siguientes: mofetil micofenolato, fluconazol, posaconazol y anticonceptivos orales. No son necesarios ajustes de dosis cuando se utiliza Prevymis con estos fármacos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

General

Prevymis Tabletas

- Administrar con o sin alimentos.
- Deglutir las tabletas enteras. No dividir, triturar ni masticar.

Dosis Omitida

Instruir a los pacientes que, si omiten alguna dosis de Prevymis, deben tomarla tan pronto como se acuerden. Si no lo recuerdan hasta que es hora de la siguiente dosis, indicarles que omitan la dosis que no tomaron y vuelvan al esquema regular. Instruir a los pacientes que no dupliquen su siguiente dosis ni tomen más de la dosis prescrita.

Dosis Recomendada en Adultos

La dosis recomendada de Prevymis es de 480 mg, administrados una vez al día.

Se debe comenzar con Prevymis después del HSCT. Se puede iniciar con Prevymis el día del trasplante y a más tardar 28 días después del mismo. Se puede iniciar con Prevymis antes o después del injerto. Continuar con Prevymis durante 100 días después del trasplante.

Ajuste de Dosis en Adultos



Si se administra Prevymis de manera conjunta con ciclosporina, se debe disminuir la dosis de Prevymis a 240 mg, una vez al día

- Si se inicia tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe disminuir la dosis siguiente de Prevymis a 240 mg una vez al día.
- Si se suspende el tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe aumentar la siguiente dosis de Prevymis a 480 mg una vez al día.
- Si se interrumpe de manera temporal la dosificación de ciclosporina debido a altos niveles de ciclosporina, no es necesario ajustar la dosis de Prevymis.

Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Prevymis en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis con base en la edad.

Insuficiencia Renal

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis en insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevymis en insuficiencia hepática de leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda Prevymis para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

No se recomienda Prevymis en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o grave.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191121065
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191121065

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe explicar por qué realiza la afirmación de que los Anti CMV actuales no tienen un perfil riesgo / beneficio favorable para respaldar su uso en profilaxis. Así mismo, el interesado debe justificar el por qué no se utilizó comparador activo existiendo alternativas actualmente disponibles.

Adicionalmente, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) se requiere allegar al grupo de Farmacovigilancia, como anexo al expediente, el último PSUR disponible, (seis meses después de su comercialización en Colombia), con información del análisis

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del comportamiento en el país durante ese periodo y posteriormente con la frecuencia que el Invima determine según el perfil de seguridad del producto.

3.1.1.2 LENVIMA®

Expediente : 20149117
Radicado : 20181158898 / 20181266904 / 20191121985
Fecha : 27/06/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 4,9 mg equivalente a Lenvatinib 4,0 mg

Cada cápsula dura contiene Lenvatinib mesilato 12,25 mg equivalente a Lenvatinib 10,0 mg

Forma farmacéutica: Cápsulas duras

Indicaciones:

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.

Lenvatinib está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado después de un tratamiento antiangiogénico previo.

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CH) irresecable.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Lactancia

Precauciones y advertencias: Hipertensión

Se han informado casos de hipertensión en pacientes tratados con Lenvatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición de la reacción fue de 16 días en el estudio de CDT, de 34 días en el estudio de CCR y de 26 días en el estudio de CH.

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con Lenvatinib. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis de Lenvatinib. Se han informado complicaciones serias de casos de hipertensión mal controlada, incluida la disección aórtica. La tensión arterial debe controlarse después de 1 semana de tratamiento con Lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes durante el tratamiento. Si un paciente presenta TA sistólica ≥ 140 mmHg o TA diastólica ≥ 90 mmHg, se indica un tratamiento activo.

Proteinuria

Se han informado casos de proteinuria en pacientes tratados con Lenvatinib. La proteinuria debe controlarse periódicamente. Si se detecta proteinuria $\geq 2+$ en tira reactiva de orina, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis. Se debe suspender el tratamiento en caso de síndrome nefrótico.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción e insuficiencia renal / Toxicidad gastrointestinal

Se han informado casos de insuficiencia renal (incluida la disfunción renal) en pacientes tratados con Lenvatinib. El factor de riesgo principal identificado fue la deshidratación y/o la hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal. La toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal. Puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Insuficiencia cardíaca

Se han informado casos de insuficiencia cardíaca y de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con Lenvatinib.

Se debe controlar a los pacientes para detectar síntomas o signos clínicos de descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

Se han informado eventos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, también conocido como síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) en pacientes tratados con Lenvatinib (<1 %). El SLPR es un trastorno neurológico que puede presentarse con cefaleas, convulsiones, letargo, confusión, actividad mental alterada, ceguera y otros trastornos neurológicos o visuales. Puede acompañarse de hipertensión de leve a grave. Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SLPR. Deben tomarse las medidas adecuadas para controlar la tensión arterial. En los pacientes con signos o síntomas de SLPR, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Hepatotoxicidad

En el CTD y en el CCR, las reacciones adversas hepáticas informadas con más frecuencia en los pacientes tratados con Lenvatinib fueron: aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) y aumento de la bilirrubina sérica. Se han informado casos de fallo hepático y de hepatitis aguda (<1 %) en pacientes con CTD y CCR tratados con Lenvatinib. Los eventos de fallo hepático fueron generalmente informados en pacientes con metástasis hepática progresiva.

Las reacciones adversas hepáticas, entre ellas la encefalopatía hepática y fallo hepático (incluidas las reacciones con un desenlace mortal), se informaron con más frecuencia en los pacientes tratados con Lenvatinib que padecen CH que en los que padecen CTD y CCR. Los pacientes con insuficiencia hepática más grave y/o mayor carga tumoral en el hígado al inicio del tratamiento tenían mayor riesgo de presentar encefalopatía hepática y fallo hepático. Los casos de encefalopatía hepática se presentaron con más frecuencia en los pacientes de 75 años y mayores. Aproximadamente la mitad de los eventos de fallo hepático se informaron en pacientes con progresión de la enfermedad.

Las pruebas funcionales hepáticas deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes durante el tratamiento. Se debe controlar a los pacientes con CH para detectar cualquier empeoramiento de la función hepática, incluida la encefalopatía hepática. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Eventos hemorrágicos

Se han informado eventos hemorrágicos serios en pacientes tratados con Lenvatinib. El evento hemorrágico informado con más frecuencia fue la epistaxis leve. Sin embargo, se han informado sangrados serios asociados al tumor, incluidos eventos hemorrágicos mortales en

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes tratados con Lenvatinib. Se debe tener en cuenta el grado de invasión/infiltración tumoral en los vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia grave asociado a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral tras el tratamiento con Lenvatinib.

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Eventos tromboembólicos arteriales (ETA)

Se han informado eventos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con Lenvatinib. Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido un evento tromboembólico arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Formación de fístulas y perforación gastrointestinal

Se han informado casos de formación de fístulas o de perforación gastrointestinal y sus secuelas en pacientes tratados con Lenvatinib. En los estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización con Lenvatinib, se informaron casos de fístulas (p. ej., fístulas gastrointestinales, broncopleurales, traqueoesofágicas, esofágicas, cutáneas, faríngeas y en el aparato genital femenino). Además, se han informado casos de neumotórax con y sin evidencia clara de una fístula broncopleural. Algunos informes de perforación gastrointestinal, fístula y neumotórax estuvieron asociados a la regresión tumoral o necrosis. En la mayoría de los casos de formación de fístula o de perforación gastrointestinal, los pacientes tenían factores de riesgo como radioterapia o cirugía previas. En caso de formación de fístula o de perforación gastrointestinal, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio exhaustivo del intervalo QT realizado en voluntarios sanos, se evaluó el efecto de una dosis única de 32 mg de Lenvatinib en el intervalo QT/QTc. En este estudio, el Lenvatinib no prolongó el intervalo QT/QTc. Se ha informado prolongación del intervalo QT/QTc con más frecuencia en los pacientes tratados con Lenvatinib. Se deben controlar los electrocardiogramas de los pacientes con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de clase Ia y III. Las anomalías electrolíticas deben controlarse y corregirse en todos los pacientes.

Hipocalcemia

Se han informado casos de hipocalcemia en pacientes tratados con Lenvatinib. Se deben controlar los niveles de calcio sérico periódicamente y reponer el calcio según sea necesario durante el tratamiento con Lenvatinib. Se debe interrumpir o ajustar la dosis de Lenvatinib según sea necesario en función de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

Disfunción tiroidea y alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH)

Se han informado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con Lenvatinib. Se debe controlar la función tiroidea, T3, T4 y TSH, antes de iniciar el tratamiento con Lenvatinib y periódicamente durante el tratamiento. El hipotiroidismo debe tratarse según la práctica clínica habitual para mantener el estado eutiroideo.

Dificultades para la cicatrización de heridas

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios formales sobre el efecto de Lenvatinib en la cicatrización de heridas. Se han informado casos de cicatrización lenta en pacientes que toman Lenvatinib. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento con Lenvatinib en los pacientes que se sometan a una cirugía mayor. Existe experiencia clínica limitada en relación con el tiempo que debe transcurrir antes de reiniciar el tratamiento con Lenvatinib después de una cirugía mayor. Por lo tanto, la decisión de reanudar el tratamiento con Lenvatinib después de una cirugía mayor debe basarse en que la herida haya cicatrizado adecuadamente según el criterio clínico.

Embarazo

Riesgo de toxicidad embrio-fetal (teratogenicidad). Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar en embarazo un mes antes y hasta un mes después de finalizado el tratamiento con Lenvima.

Reacciones adversas:

Efectos no deseados

En la Tabla 5, Tabla 6, y Tabla 7 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en los estudios de CTD, CCR y CH, respectivamente.

Los eventos se incluyen como reacciones adversas al medicamento (RAM) en función de las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) en el estudio de CTD controlado con placebo, junto con eventos surgidos de otras indicaciones que fueron evaluados en el contexto de las tasas de incidencia de EAST a través de los grupos de tratamiento del estudio, la farmacología conocida de lenvatinib y la indicación subyacente.

Se considera que las siguientes son RAM de lenvatinib:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfopenia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia

Trastornos cardíacos

Insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QT

Trastornos endócrinos

Hipotiroidismo

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal, aumento de la amilasa*, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, dispepsia, flatulencia, perforación gastrointestinal y fístula, aumento de la lipasa*, náuseas, dolor bucal, pancreatitis*, estomatitis, vómitos.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia, edema periférico, fatiga, malestar, cicatrización lenta*, fístula no gastrointestinal

Trastornos hepatobiliares

Colecistitis*, hepatotoxicidad, fallo hepático[‡], encefalopatía hepática[‡].

Infecciones e infestaciones

Infección de las vías urinarias

Exploraciones complementarias

Pérdida de peso

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Pérdida de peso, deshidratación, hipercolesterolemia, hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Artralgia, lumbalgia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades

Trastornos del sistema nervioso
Mareos, disgeusia, cefalea, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible

Trastornos psiquiátricos
Insomnio

Trastornos renales y urinarios
Síndrome nefrótico*, proteinuria, Disfunción renal‡, insuficiencia renal

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Tos, disfonía, neumotórax*‡, embolia pulmonar‡

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Alopecia, hiperqueratosis, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, exantema

Trastornos vasculares
Eventos tromboembólicos arteriales‡, hemorragia‡, hipertensión, hipotensión, disección aórtica*.

‡ Incluye casos con un desenlace mortal
* Identificado a partir del uso poscomercialización de lenvatinib

Cáncer de tiroides diferenciado CDT

La seguridad de lenvatinib se evaluó en 392 pacientes con cáncer de tiroides diferenciado resistente al tratamiento con yodo radiactivo (CDT resistente al RAI) aleatorizados a recibir lenvatinib 24 mg una vez al día (n=261) o placebo (n=131).

En la Tabla 5 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en la fase doble ciego del estudio de CDT. En la tabla se incluyen todos los eventos adversos que se presentan con una diferencia en el tratamiento de al menos un 5 % sobre el placebo. Sobre la base de una evaluación de la farmacología conocida de lenvatinib y los efectos de clase, también se incluyen los eventos clínicamente significativos observados con más frecuencia que con el placebo.

Tabla 5 Informes de eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) con lenvatinib en la fase doble ciego del estudio de CDT*

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ¹	13,8	1,9	2,3	0

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 5 **Informes de eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) con lenvatinib en la fase doble ciego del estudio de CDT***

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Linfopenia ²	10,7	2,3	4,6	0,8
Infarto esplénico	0,8	0	0	0
Trastornos cardíacos				
Disminución de la fracción de eyección	5,4	1,1	0,8	0
Infarto de miocardio ^{3,‡}	1,1	1,1	0,8	0,8
Insuficiencia cardíaca	0,8	0	0	0
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo	5,4	0	0	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	67,4	9,2	16,8	0
Náuseas	46,7	2,3	25,2	0,8
Estomatitis ⁴	41,0	4,6	8,4	0
Vómitos	35,6	1,9	14,5	0
Dolor abdominal ⁵	31,4	2,3	10,7	0,8
Estreñimiento	28,7	0,4	15,3	0,8
Dolor bucal ⁶	24,9	1,1	2,3	0
Sequedad de boca	16,9	0,4	8,4	0
Dispepsia	13,0	0,4	3,8	0
Flatulencia	6,1	0	0,8	0
Fístula anal	1,1	0,4	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	42,5	4,6	24,4	1,5
Astenia	25,3	6,1	13,0	2,3
Edema periférico	20,7	0,4	7,6	0
Malestar	5,4	0	0	0
Trastornos hepatobiliares				
Lesión hepatocelular/hepatitis ⁷	1,1	0,8	0	0
Infecciones e infestaciones				
Infección de las vías urinarias	11,5	1,1	5,3	0
Absceso perineal	0,8	0,8	0	0
Exploraciones complementarias				
Pérdida de peso	51,3	13,4	14,5	0,8
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma	8,8	1,5	1,5	0
Aumento de la alanina aminotransferasa	7,7	1,5	0	0
Aumento de creatinina sérica	7,3	0	1,5	0
Aumento de la aspartato aminotransferasa	6,9	1,9	1,5	0
Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	6,5	0	0	0

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 5 Informes de eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) con lenvatinib en la fase doble ciego del estudio de CDT*

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Aumento de la fosfatasa alcalina sérica	6,1	0,8	2,3	0,8
Aumento de urea sérica	3,1	0	0	0
Función hepática anormal	2,3	0,4	0	0
Aumento de la bilirrubina sérica	1,9	0	0	0
Aumento de la γ-glutamil-transferasa	1,5	0,8	0,8	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	54,4	6,9	18,3	0,8
Hipopotasemia	13,8	3,4	3,8	0
Hipocalcemia	12,6	5,0	0	0
Hipoalbuminemia	9,6	0,4	1,5	0
Deshidratación	8,8	2,3	2,3	0,8
Hipomagnesemia ⁸	6,5	0,4	1,5	0
Hipercolesterolemia ⁹	5,0	0,4	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	26,1	0,4	6,9	0,8
Mialgia	19,2	1,5	4,6	0
Lumbalgia	17,6	1,9	9,2	0
Dolor musculoesquelético	16,1	0,4	8,4	0,8
Dolor en las extremidades	15,3	1,1	6,9	1,5
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	38,3	3,1	11,5	0,8
Disgeusia	18,0	0	3,1	0
Mareos	15,3	0,4	9,2	0
Monoparesia	1,1	0,8	0	0
Accidente cerebrovascular	0,8	0,4	0	0
Accidente isquémico transitorio	0,8	0	0	0
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible	0,4	0	0	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	11,9	0	3,1	0
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	33,7	10,7	3,1	0
Disfunción renal ^{‡,10}	5,0	2,7	0,8	0,8
Insuficiencia renal	1,9	0,4	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disfonía	31,4	1,1	5,3	0
Tos	23,8	0	17,6	0
Embolia pulmonar [‡]	3,1	3,1	1,5	1,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	32,2	3,4	0,8	0

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 5 Informes de eventos adversos surgidos del tratamiento (EAST) con lenvatinib en la fase doble ciego del estudio de CDT*

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Exantema	18,8	0,4	1,5	0
Alopecia	12,3	0	5,3	0
Hiperqueratosis	6,9	0	1,5	0
Eritema palmar	1,1	0	0	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^{‡, 11}	34,9	1,5	18,3	3,1
Hipertensión ¹²	72,8	44,4	16,0	3,8
Hipotensión	8,8	1,5	2,3	0

1. Incluye los siguientes términos: trombocitopenia, disminución del número de trombocitos

2. Incluye los siguientes términos: linfopenia, disminución del número de linfocitos

3. Incluye los siguientes términos: infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio

4. Incluye los siguientes términos: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal, mucositis

5. Incluye los siguientes términos: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor con la palpación del abdomen, molestia epigástrica, dolor gastrointestinal

6. Incluye los siguientes términos: dolor bucal, glosodinia, dolor bucofaríngeo

7. Incluye los siguientes términos: lesión hepática medicamentosa, lesión hepática colestásica, esteatosis hepática

8. Incluye los siguientes términos: hipomagnesemia, disminución de los niveles de magnesio en sangre

9. Incluye los siguientes términos: hipercolesterolemia y aumento de los niveles de colesterol en sangre

10. Incluye los siguientes términos: insuficiencia prerrenal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal.

11. Incluye los siguientes términos: epistaxis, hematuria, contusión, sangrado gingival, hematoquecia, hemorragia pulmonar, hemorragia vaginal, hemorragia rectal, hematoma, hemorragia hemorroidal, hemorragia laríngea, petequias, hemorragia intracraneal de origen tumoral, accidente cerebrovascular hemorrágico, hemorragia pleural, hemorragia esplénica, sangre en la orina, hemorragia conjuntival, hemorragia ocular, gastroduodenitis hemorrágica, hematemesis, propensión a los moretones, proctitis hemorrágica, púrpura, hematoma renal, hemorragia en la piel, hemorragia lineal subungueal

12. Incluye los siguientes términos: hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica, aumento de la tensión arterial
- ‡ Incluye casos con un desenlace mortal y estos se contabilizan en la columna “Todos los grados”
- *EAST informados a los 4 meses posteriores a la fecha de corte del análisis final de supervivencia sin progresión

Carcinoma de células renales (CCR)

Se llevó a cabo un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado para determinar la seguridad y la eficacia de lenvatinib administrado solo o en combinación con everolimus en pacientes con CCR metastásico o avanzado irresecable. El estudio constaba de una Fase 1b de determinación de la dosis y de una parte de Fase 2. La parte de Fase 2 reclutó un total de 153 pacientes con carcinoma renal metastásico o avanzado después de 1 tratamiento previo dirigido al VEGF, quienes fueron aleatorizados a recibir la combinación de 18 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus ((n=51), lenvatinib 24 mg (n=52) o everolimus 10 mg (n=50) una vez al día).

En la Tabla 6 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en el estudio de CCR. Todos los eventos adversos se presentan con una frecuencia de al menos 10 % en todos los grados o de 3 % en grado 3 o 4.

Tabla 6 **Análisis de seguridad de los eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia >10 % en todos los grados o >3 % en grado 3 y 4, según clasificación por sistema y órgano y término preferente**

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N= 51)		Lenvatinib 24 mg (N= 52)		Everolimus 10 mg (N= 50)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	17,6	7,8	7,7	1,9	26,0	12,0
Trombocitopenia ¹	9,8	5,9	1,9	0	8,0	0
Trastornos endócrinos						
Hipotiroidismo	23,5	0	36,5	1,9	2,0	0
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal ²	39,2	3,9	32,7	3,8	8,0	0
Estreñimiento	11,8	0	36,5	0	18,0	0
Diarrea	84,3	19,6	71,2	11,5	34,0	2,0
Dispepsia	11,8	0	11,5	1,9	12,0	0
Náuseas	43,1	5,9	61,5	7,7	16,0	0
Inflamación bucal ³	39,2	0	26,9	1,9	50,0	4,0
Dolor bucal ⁴	17,6	0	13,5	0	4,0	0
Vómitos	47,1	7,8	38,5	3,8	12,0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Astenia	25,5	3,9	15,4	1,9	6,0	2,0
Fatiga	51,0	11,8	40,4	7,7	32,0	0
Deterioro del estado de salud física general	3,9	3,9	0	0	0	0
Edema periférico	29,4	0	17,3	0	18,0	0
Pirexia	21,6	2,0	9,6	0	10,0	2,0

Tabla 6 **Análisis de seguridad de los eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia >10 % en todos los grados o >3 % en grado 3 y 4, según clasificación por sistema y órgano y término preferente**

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N= 51)		Lenvatinib 24 mg (N= 52)		Everolimus 10 mg (N= 50)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Infecciones e infestaciones						
Nasofaringitis	11,8	0	7,7	0	12,0	0
Exploraciones complementarias						
Aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre	13,7	0	3,8	0	2,0	0
Aumento de la lipasa	7,8	3,9	11,5	7,7	6,0	4,0
Pérdida de peso	31,4	2,0	50,0	5,8	8,0	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	52,9	5,9	57,7	3,8	18,0	0
Deshidratación	9,8	5,9	1,9	0	2,0	0
Hipercolesterolemia ⁵	35,3	2,0	11,5	1,9	16,0	0
Hiperglucemia	15,7	0	5,8	0	24,0	10,0
Hipertrigliceridemia	35,3	9,8	13,5	3,8	24,0	8,0
Hipocalcemia	7,8	3,9	5,8	0	4,0	0
Hipopotasemia	13,7	3,9	1,9	1,9	2,0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	29,4	0	25,0	0	14,0	0
Lumbalgia	21,6	3,9	21,2	0	14,0	0
Dolor torácico musculoesquelético	17,6	2,0	15,4	3,8	4,0	0
Dolor en las extremidades	11,8	0	11,5	1,9	6,0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	17,6	2,0	26,9	5,8	10,0	2,0
Trastornos psiquiátricos						
Estado de confusión	3,9	3,9	3,8	1,9	0	0
Insomnio	17,6	2,0	15,4	0	2,0	0
Trastornos renales y urinarios						
Proteinuria	23,5	3,9	30,8	19,2	14,0	2,0
Disfunción renal ⁶	5,9	5,9	9,6	5,8	2,0	2,0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 6 **Análisis de seguridad de los eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia >10 % en todos los grados o >3 % en grado 3 y 4, según clasificación por sistema y órgano y término preferente**

Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg (N= 51)		Lenvatinib 24 mg (N= 52)		Everolimus 10 mg (N= 50)	
	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)	Todos los grados (%)	Grados ≥3 (%)
Tos	39,2	0	17,2	1,9	30,0	0
Disfonía	19,6	0	36,5	0	4,0	0
Disnea	23,5	2,0	23,1	1,9	22,0	8,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Prurito	13,7	0	5,8	0	14,0	0
Exantema	17,6	0	15,4	0	22,0	0
Trastornos vasculares						
Eventos hemorrágicos ⁷	33,3	5,9	28,8	1,9	28,0	2,0
Hipertensión ⁸	41,2	13,7	48,1	17,3	10,0	2,0

1. Incluye los siguientes términos: trombocitopenia, disminución del número de trombocitos
2. Incluye los siguientes términos: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor con la palpación del abdomen, molestia epigástrica, dolor gastrointestinal
3. Incluye los siguientes términos: estomatitis aftosa, estomatitis, glositis, úlcera bucal, mucositis.
4. Incluye los siguientes términos: dolor bucal, glosodinia, dolor bucofaríngeo
5. Incluye los siguientes términos: hipercolesterolemia, aumento de los niveles de colesterol en sangre
6. Incluye los siguientes términos: insuficiencia prerrenal aguda, disfunción renal, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal.
7. Incluye los siguientes términos: contusión ósea, hemorragia cerebral, contusión, diarrea hemorrágica, equimosis, epistaxis, contusión ocular, hematoma en el párpado, hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, hemartrosis, hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracraneal, trastorno hemorrágico, hemorragia en los labios, hematoma periorbitario, petequias, hematoma renal, hematoma escrotal
8. Incluye los siguientes términos: hipertensión, crisis hipertensiva, aumento de la tensión arterial diastólica, aumento de la tensión arterial, aumento de la tensión arterial sistólica

Carcinoma hepatocelular (CH).

Se llevó a cabo un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado para determinar la seguridad y la eficacia de lenvatinib en comparación con sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular irresecable. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a lenvatinib (12 mg [≥ 60 kg

BW] o lenvatinib 8 mg [<60 kg BW]) una vez al día por vía oral, o a sorafenib 400 mg dos veces al día por vía oral.

En la Tabla 7 se presentan las tasas de incidencia de los eventos adversos surgidos del tratamiento según lo observado en el estudio de CH e incluye todos los eventos adversos que se presentan con una frecuencia de al menos 10 % y de al menos 3 % $\geq$ grado 3 según CTCAE (Criterios comunes de terminología para eventos adversos).

Tabla 7 **Eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia ≥ 10 % en todos los grados o frecuencia ≥ 3 % en $\geq$ grado 3, según clasificación por sistema y órgano y término preferente**

	Grupo de seguridad aleatorizado de CH Lenvatinib (N= 476) n (%)		Grupo de seguridad aleatorizado de CH Sorafenib (N= 475) n (%)	
Clasificación por sistema y órgano	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Término preferente				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ¹	119 (25,0)	35 (7,4)	86 (18,1)	22 (4,6)
Leucopenia ²	58 (12,2)	13 (2,7)	35 (7,4)	9 (1,9)
Neutropenia ³	56 (11,8)	21 (4,4)	18 (3,8)	8 (1,7)
Anemia ⁴	36 (7,6)	16 (3,4)	45 (9,5)	17 (3,6)
Trastornos endócrinos				
Hipotiroidismo	78 (16,4)	0	8 (1,7)	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	184 (38,7)	20 (4,2)	220 (46,3)	20 (4,2)
Dolor abdominal ⁵	143 (30,0)	14 (2,9)	131 (27,6)	18 (3,8)
Náuseas	93 (19,5)	4 (0,8)	68 (14,3)	4 (0,8)

Tabla 7 **Eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia ≥ 10 % en todos los grados o frecuencia ≥ 3 % en $\geq$ grado 3, según clasificación por sistema y órgano y término preferente**

	Grupo de seguridad aleatorizado de CH Lenvatinib (N= 476) n (%)		Grupo de seguridad aleatorizado de CH Sorafenib (N= 475) n (%)	
Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Vómitos	77 (16,2)	6 (1,3)	36 (7,6)	5 (1,1)
Estreñimiento	76 (16,0)	3 (0,6)	52 (10,9)	0
Ascitis	68 (14,3)	18 (3,8)	44 (9,3)	14 (2,9)
Estomatitis ⁶	53 (11,1)	2 (0,4)	65 (13,7)	3 (0,6)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fatiga	141 (29,6)	18 (3,8)	119 (25,1)	17 (3,6)
Pirexia	69 (14,5)	0	63 (13,3)	1 (0,2)
Edema periférico	66 (13,9)	4 (0,8)	33 (6,9)	1 (0,2)
Astenia	54 (11,3)	14 (2,9)	48 (10,1)	11 (2,3)
Trastornos hepatobiliares				
Hiperbilirrubinemia ⁷	82 (17,2)	37 (7,8)	75 (15,8)	28 (5,9)
Hipoalbuminemia ⁸	57 (12,0)	5 (1,1)	47 (9,9)	2 (0,4)
Encefalopatía hepática ⁹	40 (8,4)	26 (5,5)	13 (2,7)	9 (1,9)
Fallo hepático ¹⁰	17 (3,6)	17 (3,6)	12 (2,5)	12 (2,5)
Exploraciones complementarias				

Tabla 7 **Eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia ≥ 10 % en todos los grados o frecuencia ≥ 3 % en $\geq$ grado 3, según clasificación por sistema y órgano y término preferente**

	Grupo de seguridad aleatorizado de CH Lenvatinib (N= 476) n (%)		Grupo de seguridad aleatorizado de CH Sorafenib (N= 475) n (%)	
Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Pérdida de peso	147 (30,9)	36 (7,6)	106 (22,3)	14 (2,9)
Aumento de la aspartato aminotransferasa	65 (13,7)	24 (5,0)	80 (16,8)	38 (8,0)
Aumento de la alanina aminotransferasa	53 (11,1)	16 (3,4)	52 (10,9)	16 (3,4)
Aumento de la γ -glutamilttransferasa	37 (7,8)	26 (5,5)	26 (5,5)	19 (4,0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	162 (34,0)	22 (4,6)	127 (26,7)	6 (1,3)
Hiponatremia ¹¹	27 (5,7)	23 (4,8)	10 (2,1)	10 (2,1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Lumbalgia	50 (10,5)	1 (0,2)	31 (6,5)	5 (1,1)
Trastornos renales y urinarios				
Proteinuria	117 (24,6)	27 (5,7)	54 (11,4)	8 (1,7)
Trastornos respiratorios y mediastínicos				
Disfonía	113 (23,7)	1 (0,2)	57 (12,0)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia	128 (26,9)	14 (2,9)	249 (52,4)	54

Tabla 7 **Eventos adversos surgidos del tratamiento con frecuencia ≥ 10 % en todos los grados o frecuencia ≥ 3 % en $\geq$ grado 3, según clasificación por sistema y órgano y término preferente**

	Grupo de seguridad aleatorizado de CH Lenvatinib (N= 476) n (%)		Grupo de seguridad aleatorizado de CH Sorafenib (N= 475) n (%)	
Clasificación por sistema y órgano Término preferente	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
palmoplantar				(11,4)
Trastornos vasculares				
Hipertensión ¹²	212 (44,5)	112 (23,5)	147 (30,9)	69 (14,5)
Eventos hemorrágicos ¹³	117 (24,6)	24 (5,0)	76 (16,0)	22 (4,6)

- 1 Incluye los términos: disminución del número de trombocitos, trombocitopenia.
- 2 Incluye los términos: leucopenia, disminución del número de leucocitos.
- 3 Incluye los términos: neutropenia, disminución del número de neutrófilos.
- 4 Incluye los términos: anemia, disminución de la hemoglobina.
- 5 Incluye los términos: molestias abdominales, dolor abdominal, dolor en la parte inferior del abdomen, dolor en la parte superior del abdomen, dolor con la palpación del abdomen, molestia epigástrica, dolor gastrointestinal.
- 6 Incluye los términos: úlcera aftosa, erosión gingival, úlceras en las encías, glositis, úlcera bucal, formación de ampollas en la mucosa oral, estomatitis.
- 7 Incluye los términos: aumento de la bilirrubina conjugada, aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, ictericia.
- 8 Incluye los términos: disminución de la albúmina en sangre, hipoalbuminemia.
- 9 Incluye los términos: coma hepático, encefalopatía, encefalopatía hepática, encefalopatía metabólica.
- 10 Incluye los términos: fallo hepático agudo, insuficiencia hepática crónica, fallo hepático.
- 11 Incluye los términos: disminución del sodio en sangre, hiponatremia.



12 Incluye los términos: aumento de la tensión arterial diastólica, aumento de la tensión arterial, hipertensión, hipertensión ortostática.

13 Incluye todos los términos incluidos en las Consultas Normalizadas MedDRA, versión 19.1, sobre términos asociados con hemorragia (excluidos los términos sobre laboratorio) (Alcance limitado).

Interacciones:

Las interacciones medicamentosas y de otro tipo que se detallan a continuación son relevantes para el uso de lenvatinib como monoterapia. Cuando lenvatinib se usa en combinación con everolimus, también debe hacerse referencia a la información sobre prescripción de everolimus del fabricante.

Efecto sobre el citocromo P450 o las enzimas UGT

Lenvatinib no es considerado un inductor o inhibidor potente del citocromo P450 o de las enzimas uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT).

Sobre la base de simulaciones a partir de un modelo farmacocinético con sustento fisiológico desarrollado para lenvatinib, no se prevé un riesgo de interacción medicamentosa significativo entre lenvatinib y midazolam (sustrato de CYP3A4) o repaglinida (sustrato de CYP2C8) a una dosis de 24 mg de lenvatinib. Esto también se ha confirmado en un estudio clínico que determina el efecto de lenvatinib sobre midazolam, en pacientes con tumores sólidos avanzados.

Otros antineoplásicos

La administración simultánea de lenvatinib, carboplatino y paclitaxel no tiene un efecto significativo en la farmacocinética (PK) de ninguno de estos tres fármacos.

Efecto de los inhibidores de CYP3A, P-gp y BCRP

Lenvatinib puede coadministrarse, sin ajustar la dosis, con inhibidores de CYP3A, glucoproteína P (P-gp) y proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Efecto de los inhibidores de P-gp

Sobre la base de un estudio realizado en voluntarios sanos, lenvatinib puede coadministrarse, sin ajustar la dosis, con inhibidores de P-gp.

Efecto de inductores de CYP3A y P-gp

Lenvatinib puede coadministrarse, sin ajustar la dosis, con inductores de CYP3A y P-gp sobre la base de un estudio en el que se administró a voluntarios sanos dosis repetidas de rifampicina (600 mg durante 21 días) y una dosis única de lenvatinib (24 mg, Día 15). El efecto de la inducción de CYP3A se estimó por separado comparando los parámetros PK de lenvatinib después de la administración de dosis únicas y múltiples de rifampicina. Se previó una disminución de la AUC y de la C_{max} de lenvatinib en un 30 % y un 15 %, respectivamente, después de inducción potente al no haber inhibición aguda de P-gp. Esto se encuentra respaldado por un análisis PK poblacional del cual resultó que los inductores de CYP3A4 aumentaron la depuración total aparente (Cl/F) en un 30 %.

Reguladores del pH gástrico

En un análisis PK poblacional de pacientes a los que se administraba hasta 24 mg de lenvatinib una vez al día, los agentes que aumentan el pH gástrico (bloqueadores del receptor



H2, inhibidores de la bomba de protones, antiácidos) no tuvieron un efecto significativo en la exposición a lenvatinib.

Estudios in vitro

Inhibición del transportador y de la enzima metabolizadora de fármacos

In vitro, lenvatinib exhibió un efecto inhibitorio sobre CYP2C8 (IC_{50} – Concentración inhibitoria máxima al 50 %: 10,1 $\mu\text{mol/L}$), efectos inhibitorios débiles sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A, y prácticamente ningún efecto inhibitorio sobre CYP2A6 y CYP2E1 en los microsomas hepáticos humanos. Se observó que lenvatinib inhibe de forma dependiente del tiempo la formación de 1-hidroximidazolam (CYP3A) a partir de midazolam.

En los microsomas hepáticos humanos, lenvatinib inhibió directamente UGT 1A1 y UGT1A4 pero evidenció poca inhibición, o ninguna, sobre UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. En el tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 $\mu\text{mol/L}$ de lenvatinib, no se observó inducción de las actividades de las enzimas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7, o de sus expresiones del ARNm (ácido ribonucleico mensajero).

Lenvatinib mostró actividades inhibitorias mínimas o nulas hacia las actividades transportadoras mediadas por la BCRP y la P-gp.

Lenvatinib mostró efectos inhibitorios sobre el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, el transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, la proteína transportadora de aniones orgánicos (OATP) 1B1, y la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), pero un efecto inhibitorio mínimo o nulo sobre el OATP1B3 y el transportador de proteínas de extrusión de multidrogas y toxinas 2 (MATE2)-K. Lenvatinib inhibe débilmente el MATE1.

En el citosol hepático humano, lenvatinib no inhibió la actividad de la aldehído oxidasa (AO) ($IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$).

Inducción del transportador y de la enzima metabolizadora de fármacos

El tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 $\mu\text{mol/L}$ de lenvatinib aumentó ligeramente la actividad de la enzima CYP3A ($\leq 1,54$ veces) y la expresión del ARNm de CYP3A4 ($\leq 1,65$ veces). No se observaron efectos sobre las actividades de las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9 o la expresión del ARNm.

In vitro, lenvatinib no indujo las actividades de las enzimas UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, o UGT2B7, o las expresiones del ARNm.

El tratamiento de los hepatocitos humanos cultivados con hasta 3 $\mu\text{mol/L}$ de lenvatinib no demostró potencia de inducción alguna sobre la expresión del ARNm de la P-gp.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Si el paciente omite una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitir dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

El tratamiento se debe continuar mientras se observen beneficios clínicos.

Antes de interrumpir el tratamiento con lenvatinib o de reducir la dosis, debe iniciarse un tratamiento médico óptimo para las náuseas, los vómitos y la diarrea; sin embargo, la toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal.

Posología – Cáncer de tiroides

Pauta posológica inicial

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

Control y ajuste de la dosis

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib o de la combinación, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p.ej., grado 3) o intolerables requieren la interrupción de lenvatinib o de la combinación hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.

Con respecto a las toxicidades asociadas a lenvatinib, tras remediar/mejorar una reacción adversa, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1 **Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (Cáncer de tiroides)^{a,b}**

Nivel de dosis	Dosis diaria	Cantidad de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de la dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral ^b	Una cápsula de 10 mg

^a Las reducciones de la dosis se realizan sucesivamente en función del nivel de dosis previo (24, 20, o 14 mg/día)

^b Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 10 mg

Suspensión

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).

Posología – Carcinoma renal

Pauta posológica inicial

La dosis recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día. La dosis diaria de lenvatinib debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la

toxicidad/dosis. La dosis diaria de everolimus debe ajustarse según corresponda de acuerdo con la información sobre prescripción del fabricante.

Lenvatinib y everolimus deben tomarse a la misma hora todos los días, con o sin alimentos.

Control y ajuste de la dosis

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Tras remediar/mejorar una reacción adversa, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 2. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib o de la combinación, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p.ej., grado 3) o intolerables requieren la interrupción de lenvatinib o de la combinación hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.

Con respecto a las toxicidades asociadas a lenvatinib, tras remediar/mejorar una reacción adversa a grado 0-1 o valor inicial, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 2.

En el caso de las toxicidades que se consideran relacionadas con el everolimus, el tratamiento debe interrumpirse, reducirse para alternar la dosis diaria, o suspenderse; ver la información sobre prescripción de everolimus para conocer las pautas del ajuste de la dosis en caso de toxicidad, así como las contraindicaciones y otra información relevante sobre seguridad.

En el caso de las toxicidades que se consideran relacionadas tanto con lenvatinib como con everolimus, debe reducirse el lenvatinib (ver la Tabla 2) antes de reducir el everolimus.

Tabla 2 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (CCR)^{a,b}

Nivel de dosis	Dosis diaria	Cantidad de cápsulas
Dosis diaria recomendada	18 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más dos cápsulas de 4 mg
Primera reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Segunda reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg
Tercera reducción de la dosis	8 mg una vez al día por vía oral ^b	Dos cápsulas de 4 mg

^c Las reducciones de la dosis se realizan sucesivamente en función del nivel de dosis previo (18, 14, o 10 mg/día)

^d Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 8 mg

Suspensión

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones potencialmente mortales (p. ej., grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).

Posología – Carcinoma hepatocelular

Pauta posológica inicial

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal < 60 kg y de 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal ≥ 60 kg. La dosis diaria debe modificarse, según corresponda, de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis

Control, ajuste de la dosis y suspensión

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. En la Tabla 3 se presentan los detalles del control, el ajuste de la dosis y la suspensión.

Tabla 3 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (CH)

Dosis inicial		≥60 kg BW 12 mg (tres cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)	<60 kg BW 8 mg (dos cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)
Toxicidades persistentes e intolerables grado 2 o grado 3 ^a			
Reacción adversa	Modificación	Dosis ajustada ^b (≥60 kg BW)	Dosis ajustada ^b (<60 kg BW)
Primera aparición ^c	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
Segunda aparición (la misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral
Tercera aparición (la misma reacción o nueva reacción)	Interrumpir hasta que mejore a grado 0-1 o valor inicial ^d	4 mg (una cápsula de 4 mg) cada dos días por vía oral	Suspender
Toxicidades potencialmente mortales (Grado 4): Suspender ^e			
a Iniciar un tratamiento médico para las náuseas, los vómitos o la diarrea antes de interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. b Reducir la dosis sucesivamente en función del nivel de dosis previo (12 mg, 8 mg, 4 mg o 4 mg cada 2 días) c Toxicidad hematológica o proteinuria-no se requiere ajustar la dosis en la primera aparición d El tratamiento puede reiniciarse cuando la toxicidad hematológica o la proteinuria mejoren a grado 2 e Se excluyen las anormalidades de laboratorio que no se consideran potencialmente mortales, las cuales deben tratarse como grado 3.			

Poblaciones especiales

Cáncer de tiroides

Los pacientes ≥75 años, de raza asiática, con comorbilidades (tales como hipertensión e insuficiencia hepática o renal) o un peso corporal inferior a 60 kg parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib.

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática o renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 24 mg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Carcinoma de células renales



No hay datos disponibles con la combinación en la mayoría de las poblaciones especiales. La siguiente información surge de la experiencia clínica con el agente único lenvatinib en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática o renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 18 mg de lenvatinib con 5 mg de everolimus administrados una vez al día, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Carcinoma hepatocelular

Los pacientes ≥ 75 años, de raza blanca o de sexo femenino, o aquellos con insuficiencia hepática inicial más grave (puntaje 6 de Child-Pugh A en comparación con puntaje 5) parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib.

Los pacientes con CH, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática moderada y grave o insuficiencia renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis inicial recomendada de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) para un peso corporal < 60 kg y de 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) para un peso corporal ≥ 60 kg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Cáncer de tiroides, carcinoma de células renales y carcinoma hepatocelular

Pacientes con hipertensión

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y debe controlarse periódicamente durante el tratamiento. Cuando sea necesario, el control de la hipertensión debe realizarse según las recomendaciones de la Tabla 4.

Tabla 4 Control recomendado de la hipertensión

Nivel de tensión arterial (TA)	Acción recomendada
TA sistólica ≥140 mmHg hasta 160 mmHg o TA diastólica ≥90 mmHg hasta 100 mmHg	Continuar el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo, en caso de que todavía no se administre O Continuar el tratamiento con lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo actual o iniciar un tratamiento antihipertensivo adicional
TA sistólica ≥160 mmHg o TA diastólica ≥100 mmHg pese a la administración de un tratamiento antihipertensivo óptimo	1. Suspender la administración de lenvatinib 2. Cuando la TA sistólica sea ≤150 mmHg, la TA diastólica ≤95 mmHg y el paciente haya recibido una dosis estable de antihipertensivos durante al menos 48 horas, reanudar la administración de lenvatinib a una dosis reducida
Consecuencias potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o crisis hipertensiva)	Se requiere actuar inmediatamente. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento médico adecuado

Pacientes con insuficiencia hepática
Cáncer de tiroides y Carcinoma de células renales

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad hepática en los pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). En los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), la dosis recomendada para el cáncer de tiroides es de 14 mg (una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg), y para el carcinoma de células renales, 10 mg de lenvatinib en combinación con la dosis de everolimus recomendada en la información sobre prescripción de dicho medicamento, administradas una vez al día. Puede ser necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Carcinoma hepatocelular (CH)

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad hepática en los pacientes con CH e insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh), que fue la población incluida en el estudio aleatorizado de CH. Existen datos limitados en pacientes con CH e insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh). Sobre la base de dicha información, la dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) es de 8 mg, independientemente del peso corporal. En los pacientes con insuficiencia hepática moderada puede ser necesario un control adicional de las reacciones adversas que requieran ajustes de la dosis. Con los datos disponibles no es posible determinar la dosis recomendada para los pacientes con CH e insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Pacientes con insuficiencia renal
Cáncer de tiroides y Carcinoma de células renales (CCR)

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad renal en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis inicial recomendada es de 14 mg (una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg) para el cáncer de tiroides, y de 10 mg de lenvatinib más 5 mg de everolimus para el CCR, administradas una vez al día. Puede ser necesario reducir aún más la dosis en función de la tolerabilidad individual del paciente. No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por lo tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes.

Carcinoma hepatocelular (CH)

No es necesario ajustar la dosis en función de la actividad renal en los pacientes con CH e insuficiencia renal leve o moderada. Con los datos disponibles no es posible determinar la dosis recomendada para los pacientes con CH e insuficiencia renal grave.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial por motivos de edad. Se dispone de datos limitados sobre el uso de este medicamento en pacientes ≥ 75 años.

Población pediátrica

Lenvatinib no se debe utilizar en niños menores de 2 años debido a los problemas de seguridad identificados en estudios con animales. No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de lenvatinib en niños de 2 a <18 años. No se dispone de datos.

Modo de administración

Lenvatinib debe tomarse a la misma hora todos los días, con o sin alimentos. Las cápsulas de lenvatinib deben tragarse enteras con agua.

Como alternativa, pueden colocarse las cápsulas de lenvatinib en una cucharada de agua o en un vaso pequeño con jugo de manzana para hacer una suspensión. Dejar las cápsulas en el líquido durante al menos 10 minutos. Revolver durante al menos 3 minutos. Beber la mezcla. Después de beberla, agregar la misma cantidad de agua o jugo de manzana (una cucharada) al vaso. Hacer girar el contenido del vaso varias veces y tragar el líquido adicional.

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. 2019020315 con el fin de:

- Revocar parcialmente el artículo primero de la Resolución No. 2019020315 de 24 de mayo de 2019 en cuanto al ítem de indicaciones.
- Se proceda a aprobar las indicaciones para el producto Lenvima® como se solicita a continuación:
 - Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CH) irresecable clasificados en la etapa b o c en base al sistema de estadificación del cáncer de hígado de la clínica de Barcelona (BCLC) ECOG 0-1 Child-Pugh A.”
 - Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
- Se proceda a aprobar la información farmacológica asociada en concordancia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en el recurso de reposición, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora adicional a lo aprobado en el Acta

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5 recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

- Indicación:

Lenvatinib está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides (CDT) progresivo y resistente al tratamiento con yodo radiactivo.
- Posología para cáncer de tiroides:
 - Pauta posológica inicial:

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.
 - Control y ajuste de la dosis:

El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib. Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no justifican normalmente la interrupción de lenvatinib o de la combinación, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p.ej., grado 3) o intolerables requieren la interrupción de lenvatinib o de la combinación hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.

Con respecto a las toxicidades asociadas a lenvatinib, tras remediar/mejorar una reacción adversa, se debe reanudar el tratamiento a una dosis reducida tal como se indica en la Tabla 1.

Tabla 5. Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria recomendada (Cáncer de tiroides)a,b

Nivel de dosis	Dosis diaria	Cantidad de cápsulas
----------------	--------------	----------------------

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de la dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oralb	Una cápsula de 10 mg

Las reducciones de la dosis se realizan sucesivamente en función del nivel de dosis previo (24, 20, o 14 mg/día)

Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 10 mg

- Suspensión:

Se debe suspender el tratamiento en caso de reacciones potencialmente mortales (por ejemplo, grado 4) a excepción de las anomalías de laboratorio que no se consideren potencialmente mortales, en cuyo caso deben tratarse como reacciones graves (p. ej., grado 3).

• Poblaciones especiales

Cáncer de tiroides:

Los pacientes ≥75 años, de raza asiática, con comorbilidades (tales como hipertensión e insuficiencia hepática o renal) o un peso corporal inferior a 60 kg parecen presentar una menor tolerabilidad a lenvatinib.

Todos los pacientes, salvo aquellos que presenten insuficiencia hepática o renal grave, deben iniciar el tratamiento con la dosis recomendada de 24 mg, después de lo cual la dosis deberá ajustarse en función de la tolerabilidad individual del paciente.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto en cuanto a la información aprobada en el Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.5. y en el presente concepto, y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

Aprobado PGR versión 1

3.1.1.3 TALZENNA

Expediente : 20165652
Radicado : 20191123361
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada cápsula contiene 0.25mg de talazoparib.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada cápsula contiene 1mg de talazoparib.

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Talzenna se indica para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico maligno o presuntamente maligno con mutaciones en la línea germinal del gen de susceptibilidad al cáncer de mama (BCRA) (GBRCAm) negativo para receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda

Se han informado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron Talzenna. En total, se ha informado SMD/LMA en 2 de 584 (0,3%) pacientes con tumores sólidos que se trataron con Talzenna en estudios clínicos. La duración del tratamiento con Talzenna en estos dos pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses y 24 meses, respectivamente. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

No se debe comenzar a administrar Talzenna hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de Talzenna y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con Talzenna si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.

Mielosupresión

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con Talzenna. Se ha informado anemia de grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron Talzenna. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar Talzenna hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

Toxicidad Embriofetal

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Talzenna puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética. Además, generó muerte embriofetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de Talzenna.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Talzenna

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas son descritas en otra sección del texto:

- Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda
- Mielosupresión.

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro medicamento, y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para el HER2 con mutaciones del gen de susceptibilidad al cáncer de mama gBCRAM

EMBRACA

Se evaluó la seguridad de Talzenna como monoterapia en pacientes con gBRCAM con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para el factor de crecimiento epidérmico HER2 que anteriormente habían recibido no más de 3 sesiones de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada/metastásica. EMBRACA fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que 412 pacientes recibieron 1 mg de Talzenna a diario (n=286) o un agente de quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) a elección del proveedor de atención médica (n=126) hasta la evolución de la enfermedad o la exposición a una toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 6,1 meses para los pacientes que recibieron Talzenna y de 3,9 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 65% de los pacientes que recibieron Talzenna y en el 50% de aquellos que recibieron quimioterapia; ocurrieron reducciones de la dosis por toda causa en el 53% de los pacientes que recibieron Talzenna y en el 40% de los pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjo una interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en el 5% de los pacientes que recibieron Talzenna y en el 6% de los pacientes que recibieron quimioterapia.

La Tabla 2 y la Tabla 3 resumen las reacciones adversas y las alteraciones en los resultados de laboratorio más comunes, respectivamente, en los pacientes tratados con Talzenna o con quimioterapia en el estudio EMBRACA.

Tabla 3. Reacciones Adversas^a (en ≥20% de los Pacientes que Reciben Talzena) en EMBRACA

Reacciones Adversas	Talzena N = 286 (%)			Quimioterapia N = 126 (%)		
	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia ^b	53	38	1	18	4	1
Neutropenia ^c	35	18	3	43	20	16
Trombocitopenia ^d	27	11	4	7	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	21	<1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	33	2	0	22	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	49	<1	0	47	2	0
Vómitos	25	2	0	23	2	0
Diarrea	22	1	0	26	6	0
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Alopecia ^e	25	0	0	28	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Fatiga ^f	62	3	0	50	5	0

Abreviaturas: RA=reacción adversa; CTCAE=Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; NCI=Instituto Nacional del Cáncer; N=cantidad de pacientes.

- a. Calificación según los CTCAE 4.03 del NCI.
- b. Incluye anemia, disminución de hematocritos, disminución de hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.
- c. Incluye neutropenia febril, neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.
- d. Incluye trombocitopenia y recuento disminuido de plaquetas.
- e. Para Talzena, Grado 1 en el 23% y Grado 2 en el 2%. Para el grupo de quimioterapia, Grado 1 en el 20% y Grado 2 en el 8%.
- f. Incluye fatiga y astenia.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en <20% de los 286 pacientes que recibieron Talzena; por lo tanto, no se incluyeron en la Tabla 3: dolor abdominal (19%),

mareos (17%), leucopenia (17%), disgeusia (10%), dispepsia (10%), estomatitis (8%) y linfopenia (7%).

Tabla 4 Alteraciones en los Resultados de Laboratorio Informadas en el ≥25% de los Pacientes en EMBRACA

	Estudio EMBRACA					
	Talzenna Nª=286 (%)			Quimioterapia Nª=126 (%)		
Parámetro	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4
Disminución de hemoglobina	90	39	0	77	6	0
Disminución de leucocitos	84	14	0,3	73	22	2
Disminución de neutrófilos	68	17	3	70	21	17
Disminución de linfocitos	76	17	0,7	53	8	0,8
Disminución de plaquetas	55	11	4	29	2	0
Aumento de la glucosa ^b	54	2	0	51	2	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	37	2	0	48	3	0
Aumento de fosfatasa alcalina	36	2	0	34	2	0
Aumento de alanina aminotransferasa	33	1	0	37	2	0
Disminución del calcio	28	1	0	16	0	0

Abreviatura: N=cantidad de pacientes.

- a. Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados de la tabla están basados en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
- b. Este número representa la glucosa sin ayunar.

Interacciones:
Efecto de los Inhibidores de P-gp

La administración simultánea con inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a talazoparib.

En los estudios clínicos, la administración simultánea con inhibidores P-gp, que incluye amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, provocó un aumento aproximado del 45% en la exposición a talazoparib y un aumento en la tasa de reducción de la dosis de Talzenna. Si no se puede evitar la administración simultánea de Talzenna con estos inhibidores de P-gp, se debe reducir la dosis de Talzenna. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de Talzenna (después de 3-5 semividas del inhibidor) a la dosis administrada antes del inicio con el inhibidor de P-gp.

Cuando se administra Talzenna junto con otros inhibidores de P-gp que no se hayan mencionado anteriormente, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas.

Efecto de los inhibidores de la PRCM

La administración simultánea con inhibidores de la PRCM puede aumentar la exposición a talazoparib. Si no se puede evitar la administración simultánea, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:
Selección del Paciente
Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con Talzenna según la presencia de las mutaciones en la línea germinal del BRCA.

Dosificación Recomendada
La dosis recomendada de Talzenna es de 1 mg administrados en una sola dosis diaria por vía oral, con o sin alimentos.

Se dispone de la cápsula de 0,25 mg para la reducción de la dosis.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta observar progresion de la enfermedad o se expongan a una toxicidad inaceptable.

Las cápsulas duras se deben tragar enteras y no se deben abrir o disolver. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis recetada se debe administrar a la hora habitual.

Modificaciones de la Dosis Recomendada para las Reacciones Adversas
Para controlar las reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de la dosis, según la severidad y la presentación clínica. Las reducciones de la dosis recomendada se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se debe interrumpir el tratamiento con Talzenna si se requieren más de tres reducciones de la dosis.

Tabla 1. Niveles de Reducción de la Dosis para Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg (una cápsula de 1 mg) una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg (tres cápsulas de 0,25 mg) una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg (dos cápsulas de 0,25 mg) una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg (una cápsula de 0,25 mg) una vez al día

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 2. Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis

Se deben monitorear los hemogramas mensualmente y según la indicación clínica.

Reacciones Adversas	Se debe suspender Talzenna hasta que los niveles vuelvan a los siguientes valores	Reanudar Talzenna
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Se debe reanudar Talzenna a una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/μL	≥75.000 μL	
Recuento de neutrófilos <1.000/μL	≥1500/μL	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	≤Grado 1	Se debe considerar la reanudación de Talzenna a una dosis reducida o la suspensión del tratamiento

Modificaciones de la Dosis para Pacientes con Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal moderado (de 30 mL/min a 59 mL/min CLcr), la dosis recomendada de Talzenna es de 0,75 mg una vez al día.

Modificaciones de la Dosis Administrada con Inhibidores de Glucoproteína P (P-gp)

Se debe reducir la dosis de Talzenna a 0,75 mg una vez al día cuando se lo administra en simultáneo con ciertos inhibidores de P-gp. Para obtener información adicional sobre los inhibidores de P-gp que interactúan.

Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de Talzenna (después de 3-5 semividas del inhibidor de P-gp) a la dosis administrada antes del inicio con el inhibidor de P-gp.

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 USPI_LAB-1272-1.0_Oct2018_v1_ allegado mediante radicado No. 20191123361
- Información para prescribir USPI_LAB-1272-1.0_Oct2018_v1_ allegado mediante radicado No. 20191123361

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la Comisión Revisora recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada cápsula contiene 0.25mg de talazoparib.

Cada cápsula contiene 1mg de talazoparib.

Forma farmacéutica:

Cápsula

Indicaciones:

Talzenna está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mutaciones BRCA 1/2 (por sus siglas en inglés) germinales con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2 (por sus siglas en inglés) negativo. Los pacientes deben haber sido tratados previamente con una antraciclina y/o un taxano, en (neo) adyuvancia, enfermedad localmente avanzada o metastásica, a no ser que los pacientes no fueran candidatos para estos tratamientos. Los pacientes con cáncer de mama con receptor hormonal (RH) positivo deben haber recibido tratamiento hormonal previo o ser considerados no adecuados para el tratamiento hormonal.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- No utilizar en alteraciones hematológicas hasta ser corregidas

Precauciones y advertencias:

- **Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda**

Se han informado casos de Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda (SMD/LMA) en pacientes que recibieron Talzenna. En total, se ha informado SMD/LMA en 2 de 584 (0,3%) pacientes con tumores sólidos que se trataron con Talzenna en estudios clínicos. La duración del tratamiento con Talzenna en estos dos pacientes antes del desarrollo de SMD/LMA fue de 4 meses y 24 meses, respectivamente. Ambos pacientes habían recibido quimioterapia previa con agentes basados en platino y/o otros agentes que dañan el ADN, entre ellos radioterapia.

No se debe comenzar a administrar Talzenna hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la quimioterapia previa. Se deben monitorear los hemogramas en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. Para las toxicidades hematológicas prolongadas, se debe suspender la administración de Talzenna y monitorear los hemogramas semanalmente hasta la recuperación. Si no se han recuperado los niveles después de 4 semanas, se debe derivar al paciente a un hematólogo para realizar más pruebas complementarias, entre ellas un análisis de la médula ósea y un análisis de sangre para determinar la citogenética. Se debe suspender el tratamiento con Talzenna si se confirma el diagnóstico de SMD/MLA.



- **Mielosupresión**

Se ha informado mielosupresión, que consta de anemia, leucopenia/neutropenia y/o trombocitopenia, en pacientes tratados con Talzenna. Se ha informado anemia de grado ≥ 3 , neutropenia y trombocitopenia, respectivamente, en el 39%, el 21% y el 15% de los pacientes que recibieron Talzenna. Se interrumpió la administración debido a anemia, neutropenia y trombocitopenia, en el 0,7%, el 0,3% y el 0,3% de los pacientes, respectivamente.

Se debe monitorear el hemograma en caso de citopenia en el periodo inicial y posteriormente todos los meses. No se debe comenzar a administrar Talzenna hasta que el paciente se haya recuperado adecuadamente de la toxicidad hematológica que causó la terapia previa. Si ocurre esto, se recomienda modificar la dosis (interrupción de la dosificación con o sin reducción de la dosis).

- **Toxicidad Embrifetal:**

En función del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Talzenna puede dañar al feto si se administra a una mujer embarazada. En un estudio de reproducción animal, la administración de talazoparib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis ocasionó malformaciones fetales y variaciones en la estructura esquelética. Además, generó muerte embrifetal en exposiciones que representaban 0,24 veces el área bajo la curva de tiempo/concentración (ABC) en pacientes que recibieron la dosis humana recomendada de 1 mg una vez al día. Se debe informar a las mujeres embarazadas o en edad fértil acerca del posible riesgo para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de Talzenna. Según los hallazgos de los estudios de reproducción animal y toxicidad genética, se debe informar a los pacientes masculinos con parejas mujeres en edad fértil o embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 4 meses después de la última dosis de Talzenna.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas son descritas en otra sección del texto:

- Síndrome Mielodisplásico/Leucemia Mieloide Aguda
- Mielosupresión.

Experiencia de los Ensayos Clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, los índices de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con los índices obtenidos en los ensayos clínicos de otro medicamento, y quizá no reflejen los índices observados en la práctica.

Tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para el HER2 con mutaciones del gen de susceptibilidad al cáncer de mama gBCRAM

EMBRACA

Se evaluó la seguridad de Talzenna como monoterapia en pacientes con gBRCAM con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para el factor de crecimiento epidérmico HER2 que anteriormente habían recibido no más de 3

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sesiones de quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada/metastásica. EMBRACA fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que 412 pacientes recibieron 1 mg de Talzena a diario (n=286) o un agente de quimioterapia (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) a elección del proveedor de atención médica (n=126) hasta la evolución de la enfermedad o la exposición a una toxicidad inaceptable. La duración mediana del tratamiento del estudio fue de 6,1 meses para los pacientes que recibieron Talzena y de 3,9 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa de cualquier grado en el 65% de los pacientes que recibieron Talzena y en el 50% de aquellos que recibieron quimioterapia; ocurrieron reducciones de la dosis por toda causa en el 53% de los pacientes que recibieron Talzena y en el 40% de los pacientes que recibieron quimioterapia. Se produjo una interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en el 5% de los pacientes que recibieron Talzena y en el 6% de los pacientes que recibieron quimioterapia.

La Tabla 2 y la Tabla 3 resumen las reacciones adversas y las alteraciones en los resultados de laboratorio más comunes, respectivamente, en los pacientes tratados con Talzena o con quimioterapia en el estudio EMBRACA.

Tabla 3. Reacciones Adversas^a (en ≥20% de los Pacientes que Reciben Talzenna) en EMBRACA

Reacciones Adversas	Talzenna N = 286 (%)			Quimioterapia N = 126 (%)		
	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia ^b	53	38	1	18	4	1
Neutropenia ^c	35	18	3	43	20	16
Trombocitopenia ^d	27	11	4	7	2	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	21	<1	0	22	1	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	33	2	0	22	1	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	49	<1	0	47	2	0
Vómitos	25	2	0	23	2	0
Diarrea	22	1	0	26	6	0
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Alopecia ^e	25	0	0	28	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Fatiga ^f	62	3	0	50	5	0



Abreviaturas: RA=reacción adversa; CTCAE=Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos; NCI=Instituto Nacional del Cáncer; N=cantidad de pacientes.

- a. **Calificación según los CTCAE 4.03 del NCI.**
- b. **Incluye anemia, disminución de hematocritos, disminución de hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.**
- c. **Incluye neutropenia febril, neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.**
- d. **Incluye trombocitopenia y recuento disminuido de plaquetas.**
- e. **Para Talzenna, Grado 1 en el 23% y Grado 2 en el 2%. Para el grupo de quimioterapia, Grado 1 en el 20% y Grado 2 en el 8%.**
- f. **Incluye fatiga y astenia.**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en <20% de los 286 pacientes que recibieron Talzenna; por lo tanto, no se incluyeron en la Tabla 3: dolor abdominal (19%), mareos (17%), leucopenia (17%), disgeusia (10%), dispepsia (10%), estomatitis (8%) y linfopenia (7%).

Tabla 4 Alteraciones en los Resultados de Laboratorio Informadas en el ≥25% de los Pacientes en EMBRACA

Parámetro	Estudio EMBRACA					
	Talzenna			Quimioterapia		
	Nª=286 (%)			Nª=126 (%)		
	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4	Grados 1-4	Grado 3	Grado 4
Disminución de hemoglobina	90	39	0	77	6	0
Disminución de leucocitos	84	14	0,3	73	22	2
Disminución de neutrófilos	68	17	3	70	21	17
Disminución de linfocitos	76	17	0,7	53	8	0,8
Disminución de plaquetas	55	11	4	29	2	0
Aumento de la glucosa ^b	54	2	0	51	2	0
Aumento de aspartato aminotransferasa	37	2	0	48	3	0
Aumento de fosfatasa alcalina	36	2	0	34	2	0
Aumento de alanina aminotransferasa	33	1	0	37	2	0
Disminución del calcio	28	1	0	16	0	0

Abreviatura: N=cantidad de pacientes.

- a. Este número representa la población de seguridad. Los valores derivados de la tabla están basados en la cantidad total de pacientes evaluables para cada parámetro de laboratorio.
- b. Este número representa la glucosa sin ayunar.

Interacciones:

- Efecto de los Inhibidores de P-gp

La administración simultánea con inhibidores de P-gp puede aumentar la exposición a talazoparib.

En los estudios clínicos, la administración simultánea con inhibidores P-gp, que incluye amiodarona, carvedilol, claritromicina, itraconazol y verapamilo, provocó un aumento aproximado del 45% en la exposición a talazoparib y un aumento en la



tasa de reducción de la dosis de Talzenna. Si no se puede evitar la administración simultánea de Talzenna con estos inhibidores de P-gp, se debe reducir la dosis de Talzenna. Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de Talzenna (después de 3-5 semividas del inhibidor) a la dosis administrada antes del inicio con el inhibidor de P-gp.

Cuando se administra Talzenna junto con otros inhibidores de P-gp que no se hayan mencionado anteriormente, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas.

- **Efecto de los inhibidores de la PRCM**

La administración simultánea con inhibidores de la PRCM puede aumentar la exposición a talazoparib. Si no se puede evitar la administración simultánea, se debe monitorear a los pacientes en caso de aumentos posibles de reacciones adversas.

Vía de administración:

Oral

Dosificación y Grupo etario:

- **Selección del Paciente**

Se debe seleccionar a los pacientes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con Talzenna según la presencia de las mutaciones en la línea germinal del BRCA.

- **Dosificación Recomendada**

La dosis recomendada de Talzenna es de 1 mg administrados en una sola dosis diaria por vía oral, con o sin alimentos.

Se dispone de la cápsula de 0,25 mg para la reducción de la dosis.

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta observar progresión de la enfermedad o se expongan a una toxicidad inaceptable.

Las cápsulas duras se deben tragar enteras y no se deben abrir o disolver. Si el paciente vomita u omite una dosis, no se debe administrar una dosis adicional. La siguiente dosis recetada se debe administrar a la hora habitual.

- **Modificaciones de la Dosis Recomendada para las Reacciones Adversas:**

Para controlar las reacciones adversas, se debe considerar la interrupción del tratamiento, con o sin reducción de la dosis, según la severidad y la presentación clínica. Las reducciones de la dosis recomendada se presentan en la Tabla 1 y la Tabla 2. Se debe interrumpir el tratamiento con Talzenna si se requieren más de tres reducciones de la dosis.

Tabla 1. Niveles de Reducción de la Dosis para Reacciones Adversas

Nivel de Dosis	Dosis
Dosis inicial recomendada	1 mg (una cápsula de 1 mg) una vez al día
Primera reducción de dosis	0,75 mg (tres cápsulas de 0,25 mg) una vez al día
Segunda reducción de dosis	0,5 mg (dos cápsulas de 0,25 mg) una vez al día
Tercera reducción de dosis	0,25 mg (una cápsula de 0,25 mg) una vez al día

Tabla 2. Modificación y Manejo Terapéutico de la Dosis

Se deben monitorear los hemogramas mensualmente y según la indicación clínica.

Reacciones Adversas	Se debe suspender Talzenna hasta que los niveles vuelvan a los siguientes valores	Reanudar Talzenna
Hemoglobina <8 g/dL	≥9 g/dL	Se debe reanudar Talzenna a una dosis reducida
Recuento de plaquetas <50.000/μL	≥75.000 μL	
Recuento de neutrófilos <1.000/μL	≥1500/μL	
Grado 3 o Grado 4 no hematológico	≤Grado 1	Se debe considerar la reanudación de Talzenna a una dosis reducida o la suspensión del tratamiento

• Modificaciones de la Dosis para Pacientes con Deterioro Renal

En pacientes con deterioro renal moderado (de 30 mL/min a 59 mL/min CLcr), la dosis recomendada de Talzenna es de 0,75 mg una vez al día.

• Modificaciones de la Dosis Administrada con Inhibidores de Glucoproteína P (P-gp)

Se debe reducir la dosis de Talzenna a 0,75 mg una vez al día cuando se lo administra en simultáneo con ciertos inhibidores de P-gp. Para obtener información adicional sobre los inhibidores de P-gp que interactúan.

Si se interrumpe la administración del inhibidor de P-gp, se debe aumentar la dosis de Talzenna (después de 3-5 semividas del inhibidor de P-gp) a la dosis administrada antes del inicio con el inhibidor de P-gp.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica



Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

Talazoparib. 0.25 mg, 1 mg. Cápsula

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

Una vez analizada la versión 0,1 del documento de PGR para el producto Talzenna® se considera que cumple con los requerimientos.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la IPP en cuanto a lo aprobado en este concepto en lo relacionado con las indicaciones y contraindicaciones y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

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

3.1.1.4 VENCLEXTA™

Expediente : 20139971
Radicado : 20191120607
Fecha : 26/06/2019
Interesado : Abbvie S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 10mg de Venetoclax

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Venetoclax

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Venetoclax

Forma farmacéutica:

Tabletas recubiertas

Indicaciones:

Venclexta™ está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL).

Contraindicaciones:

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de lisis tumoral

Se ha presentado SLT incluyendo eventos fatales en pacientes con una carga tumoral alta y han sido tratados con Venetoclax.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT al inicio y durante la fase de aumento progresivo. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.

El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal incrementa adicionalmente

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el riesgo. Se deberá evaluar el riesgo de los pacientes y éstos deberán recibir profilaxis apropiada para el SLT incluyendo hidratación y antihiperuricémicos. Monitoree las químicas sanguíneas y maneje las anormalidades de manera oportuna. Interrumpa la administración si ello es necesario. Emplee medidas más intensivas (hidratación intravenosa, monitoreo frecuente, hospitalización) conforme aumente el riesgo global.

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. Los inhibidores de P-gp también pueden incrementar la exposición a venetoclax.

Neutropenia

Se ha presentado neutropenia de Grado 3 o 4 en pacientes que han sido tratados con Venetoclax en estudios de combinación y estudios de monoterapia.

La neutropenia puede recurrir con ciclos subsecuentes de tratamiento. Monitoree los conteos sanguíneos completos a lo largo del periodo de tratamiento. Para la neutropenia severa se recomienda interrumpir la administración o reducir la dosis. Considere el uso de medidas de apoyo (incluyendo antimicrobianos) de haber cualquier signo de infección, así como el uso de factores de crecimiento (por ejemplo, G-CSF).

Infección seria

Se han reportado infecciones serias, incluyendo eventos de sepsis y eventos con resultados fatal, en pacientes tratados con venetoclax. Monitorear a los pacientes en caso de fiebre y cualquier síntoma de infección y darle tratamiento inmediato. Interrumpir la administración según convenga.

Inmunización

La seguridad y la eficacia de la inmunización con vacunas vivas atenuadas durante (o después de) la terapia con Venetoclax no han sido estudiadas. No se deberán administrar vacunas vivas durante el tratamiento con Venetoclax, ni tampoco después del tratamiento mientras no haya habido recuperación de las células B.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos sobre CLL

CLL14

Se evaluó la seguridad de [venetoclax] en combinación con obinutuzumab comparado con obinutuzumab y clorambucilo en un estudio abierto aleatorizado (1:1) de fase 3 en pacientes con LLC no tratada previamente y afecciones médicas coexistentes. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección de Estudios Clínicos.

En el momento del análisis de datos, la mediana de duración de la exposición a venetoclax fue de 10.5 meses (intervalo: de 1 a 13.5 meses) y de obinutuzumab y clorambucilo durante 6 y 12 ciclos, respectivamente.

En el brazo de venetoclax + obinutuzumab, los eventos adversos condujeron a discontinuación en 16% de los pacientes, reducción de la dosis en 21% de los pacientes e interrupciones de la dosis en 74% de los pacientes. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia.

La Tabla 4 proporciona las reacciones adversas reportadas en CLL14. Las reacciones adversas se presentan a continuación por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, tasa y frecuencia. Se definen las siguientes categorías de frecuencia: reacciones 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 desconocida (no estimable a

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

partir de los datos disponibles). Los efectos no deseados se presentan en orden de seriedad descendente dentro de cada agrupación de frecuencia.

Tabla 4. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y $\geq 5\%$ más alta en todos los grados o $\geq 2\%$ más alta para el Grado 3 o 4 en pacientes tratados con [venetoclax] más obinutuzumab que en los tratados con obinutuzumab más clorambucilo

Reacción adversa por sistema corporal	[Venetoclax] + obinutuzumab (N = 212)		Obinutuzumab + clorambucilo (N = 214)	
	Todos los grados % (frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia ^a	60 (Muy frecuente)	56	62	52
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	28 (Muy frecuente)	4	15	<1
*Incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos				

Otras reacciones adversas reportadas en el brazo de venetoclax + obinutuzumab se presentan a continuación:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (17%), neutropenia febril (6%), linfopenia (1%)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (19%), estreñimiento (13%), vómito (10%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (15%)

Trastornos de infección e infestación: neumonía (8%), infección de vías respiratorias altas (8%), infección de vías urinarias (5%), sepsis^a (4%)

Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperuricemia (4%), hiperpotasemia (2%), hiperfosfatemia (2%), hipocalcemia (1%), síndrome de lisis tumoral (1%)

Investigaciones: aumento de creatinina en sangre (3%)

^a Incluye los siguientes términos: sepsis, choque séptico, urosepsis.

MURANO (GO28667)

La seguridad de Venetoclax en combinación con rituximab comparada con la de bendamustina en combinación con rituximab fue evaluada en un estudio de fase 3 abierto (sin enmascaramiento) y aleatorizado en pacientes con CLL que habían recibido al menos una terapia previa. Los detalles del tratamiento del estudio se describen en la sección “Estudios clínicos”. Al momento del análisis de los datos la duración mediana de la exposición era de 22 meses en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con 6 meses en el brazo de tratamiento con bendamustina + rituximab.

Se presentó discontinuación debida a eventos adversos en 16% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron reducciones de la dosis debidas a eventos

adversos en 15% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Se presentaron interrupciones de la administración a causa de eventos adversos en 71% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupción de la dosis de venetoclax fue neutropenia. La Tabla 5 presenta las reacciones adversas reportadas en el estudio MURANO.

Tabla 5. Resumen de las reacciones adversas reportadas con incidencia de $\geq 10\%$ y cuya incidencia en los pacientes tratados con Venetoclax más rituximab fue $\geq 5\%$ más alta (todos los grados) o $\geq 2\%$ más alta (Grado 3 o 4) que en los tratados con bendamustina más rituximab

Reacción adversa por sistema corporal	Venetoclax+ (N = 194)	rituximab	Bendamustina rituximab (N = 188)	
	Todos los grados % (Frecuencia)	Grado 3 o 4 %	Todos los grados %	Grado 3 o 4 %
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	61 (Muy frecuente)	58	44	39
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	40 (Muy frecuente)	3	17	1
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	22 (Muy frecuente)	2	15	1
Trastornos metabólicos y de la nutrición				
Síndrome de lisis tumoral	3 (Frecuente)	3	1	1

Con base en el perfil de seguridad existente de Venetoclax, otras reacciones medicamentosas adversas (de todos los grados) reportadas en el brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab de MURANO son las siguientes:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: anemia (16%), neutropenia febril (4%), linfopenia (0%; considerada una reacción adversa basada en el mecanismo de acción)

Trastornos gastrointestinales: náuseas (21%), estreñimiento (14%), vómito (8%)

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: fatiga (18%)

Infecciones e infestaciones: neumonía (9%), infecciones del tracto urinario (6%), sepsis (1%)

Investigaciones: incremento de la creatinina en la sangre (3%),

Trastornos metabólicos y de la nutrición: hiperpotasemia (6%), hiperfosfatemia (5%), hiperuricemia (4%), hipocalcemia (2%)

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Durante el tratamiento con Venetoclax como agente único después de haber sido completado el tratamiento combinado con venetoclax + rituximab, las reacciones adversas de todos los grados reportadas con mayor frecuencia (en $\geq 10\%$ de los pacientes) fueron diarrea (19%), neutropenia (14%) e infección del tracto respiratorio superior (12%); la reacción adversa de Grado 3 o 4 reportada con mayor frecuencia (en $\geq 2\%$ de los pacientes) fue la de neutropenia (11%).

Reacciones adversas importantes

Síndrome de lisis tumoral

El SLT es un riesgo importante identificado al iniciar la administración de Venetoclax.

Leucemia linfocítica crónica

En los estudios de búsqueda de dosis de fase 1 iniciales, los cuales tuvieron una fase de aumento progresivo más corta (2-3 semanas) y una dosis inicial más alta, la incidencia de SLT fue de 13% (10/77; 5 eventos de SLT de laboratorio y 5 de SLT clínico) incluyendo 2 eventos fatales y 3 eventos de insuficiencia renal aguda (uno de los cuales requirió diálisis).

El riesgo de SLT se redujo después de la revisión del régimen de dosificación y de una modificación para incorporar medidas profilácticas y de monitoreo. En los estudios clínicos con venetoclax, los pacientes que presentaban cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 10 cm o que presentaban tanto un ALC $\geq 25 \times 10^9/L$ como cualquier ganglio linfático mensurable de ≥ 5 cm fueron hospitalizados para posibilitar una hidratación y un monitoreo más intensivos en el primer día de administración de las dosis de 20 mg y 50 mg durante la fase de aumento progresivo.

MURANO

En el estudio abierto aleatorizado de fase 3 (MURANO) la incidencia de SLT fue de 3% (6/194) en los pacientes tratados con venetoclax + rituximab. Después de que 77 de 389 pacientes hubieron sido enrolados en el estudio, el protocolo fue enmendado para incluir las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Todos los eventos de SLT ocurrieron durante la fase de aumento progresivo de Venetoclax y se resolvieron dentro de un plazo de 2 días. Los 6 pacientes completaron la fase de aumento progresivo y alcanzaron la dosis diaria recomendada de 400 mg de [venetoclax]. No se observó SLT clínico en los pacientes que siguieron la programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas actual y recibieron la aplicación de las medidas de profilaxis para SLT y monitoreo que se describen en la sección “Posología y administración”. Las tasas de anormalidades de laboratorio relevantes para el SLT de Grado ≥ 3 fueron las siguientes: 1% para la hiperpotasemia, 1% para la hiperfosfatemia y 1% para la hiperuricemia.

CLL14

En el estudio de fase 3, abierto, aleatorizado (CLL14), la incidencia de TLS fue de 1% (3/212) en pacientes tratados con venetoclax + obinutuzumab. Los tres eventos de TLS se resolvieron y no condujeron al retiro del estudio. La administración de obinutuzumab se retrasó en dos casos en respuesta a los eventos de TLS.

Neutropenia

La neutropenia es un riesgo identificado con el tratamiento con Venetoclax.

MURANO

En el estudio MURANO se reportó neutropenia (de todos los grados) en 61% de los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab. Un 43% de los pacientes tratados con venetoclax + rituximab experimentó interrupción de la administración y un 3% de los pacientes discontinuó la terapia con venetoclax a causa de neutropenia. Se reportó neutropenia de Grado 3 en 32% de los pacientes y neutropenia de Grado 4 en 26% de los pacientes. La duración mediana de la neutropenia de Grado 3 o 4 fue de 8 días (rango: 1-712 días). Las

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



complicaciones clínicas de la neutropenia incluyendo neutropenia febril, infecciones de Grado ≥ 3 e infecciones serias se presentaron con menor frecuencia en los pacientes del brazo de tratamiento con venetoclax + rituximab en comparación con las tasas reportadas en los pacientes tratados con bendamustina + rituximab: neutropenia febril, 4% vs. 10%; infecciones de Grado ≥ 3 , 18% vs. 23%; e infecciones serias, 21% vs. 24%.

CLL14

En el estudio CLL14, se reportó neutropenia (todos los grados) en 58% de los pacientes del brazo de venetoclax + obinutuzumab. Cuarenta y uno por ciento experimentaron interrupción de la dosis, 13% tuvieron reducción de la dosis y 2% discontinuaron venetoclax debido a neutropenia. Se reportó neutropenia grado 3 en 25% de los pacientes y neutropenia grado 4 en 28% de los pacientes. La mediana de duración de la neutropenia grado 3 o 4 fue de 22 días (intervalo: 2 a 363 días). Se reportaron las siguientes complicaciones de neutropenia en el brazo de venetoclax + obinutuzumab contra el brazo de obinutuzumab + clorambucilo, respectivamente: neutropenia febril 6% contra 4%, grado ≥ 3 infecciones 19% contra 16% e infecciones serias 19% contra 14%.

Interacciones:

Efecto de otros fármacos sobre Venetoclax

Venetoclax es metabolizado predominantemente por CYP3A4.

Inhibidores de CYP3A

La coadministración de ketoconazol incrementó la C_{max} de venetoclax en un 130% y el ABC_{∞} en un 540%.

La coadministración de ritonavir incrementó la C_{max} de venetoclax en un 140% y el ABC en un 690%.

Comparado con venetoclax 400 mg administrado solo, la coadministración de posaconazol con venetoclax 50 mg y 100 mg resultó en una C_{max} de venetoclax 61% y 86% más alta, respectivamente. El ABC_{24} de venetoclax fue 90% y 144% mayor, respectivamente.

Para pacientes requiriendo el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes de la CYP3A (por ej., itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, ritonavir) o inhibidores moderados de la CYP3A (por ej. ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina, dronedarona, fluconazol, verapamilo) administrar la dosis de venetoclax de acuerdo a la Tabla 3. Monitorear a los pacientes más cercanamente buscando signos de toxicidades de venetoclax.

Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Evite los productos de toronja, las naranjas de Sevilla y la carambola (“fruta estrella”) durante el tratamiento con Venetoclax ya que dichos frutos contienen inhibidores de CYP3A.

Inhibidores de OATP1B1/1B3 y P-gp

La administración concomitante de una dosis única de rifampina, un inhibidor de OATP1B1/1B3 y P-gp, incrementó la C_{max} de venetoclax en 106% y su AUC_{∞} en 78%.

Evite el uso concomitante de venetoclax con inhibidores de P-gp (por ej., amiodarona, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipina, quercetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor) al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo; si es necesario usar un inhibidor de P-gp, monitoree atentamente al paciente en busca de signos de toxicidades.

Inductores de CYP3A

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La administración concomitante una vez al día de rifampina, un inductor potente de CYP3A, redujo la C_{max} de venetoclax en 42% y su AUC_{∞} en 71%. Evite el uso concomitante de Venetoclax con inductores potentes de CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, rifampina o hierba de San Juan) o con inductores moderados de CYP3A (por ejemplo, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo o nafcilina). Considere tratamientos alternativos que produzcan menor inducción de CYP3A.

Azitromicina

La administración concomitante de venetoclax con azitromicina redujo la C_{max} en 25% y el AUC_{∞} en 35% de venetoclax. No se necesita un ajuste de la dosis cuando venetoclax es administrado de manera concomitante con azitromicina.

Efectos de Venetoclax sobre otros fármacos

Warfarina

En un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de venetoclax con warfarina causó un incremento de 18% a 28% de la C_{max} y el AUC_{∞} de la R-warfarina y la S-warfarina. Puesto que venetoclax no fue administrado hasta alcanzar el estado estacionario, se recomienda que la razón normalizada internacional (INR) sea monitoreada atentamente en los pacientes que reciban warfarina.

Sustratos de P-gp

La administración de una dosis única de 100 mg de venetoclax con digoxina produjo un incremento de 35% de la C_{max} de digoxina y un incremento de 9% de su AUC_{∞} . Por lo tanto, la administración concomitante de sustratos de P-gp que tengan un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, everolimus y sirolimus) con Venetoclax deberá evitarse. Si es necesario usar un sustrato de P-gp con un índice terapéutico estrecho, éste deberá tomarse al menos 6 horas antes de la toma de Venetoclax.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Régimen posológico recomendado

Indique a los pacientes que tomen las tabletas de Venetoclax junto con alimentos y agua aproximadamente a la misma hora todos los días. Las tabletas de Venetoclax deberán tragarse enteras y no deberán ser masticadas, aplastadas o trituradas antes de ser tragadas.

Programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax

La dosis inicial de Venetoclax es de 20 mg una vez al día durante 7 días. La dosis de Venetoclax debe ser administrada acorde a una programación de aumento progresivo semanal hasta alcanzar la dosis diaria de 400 mg al cabo de un periodo de 5 semanas tal como se muestra en la Tabla 1. La programación de administración con aumento progresivo de 5 semanas está diseñada para reducir gradualmente la carga tumoral (reducción de la masa) y para reducir el riesgo de síndrome de lisis tumoral (SLT).

Tabla 1. Programación de administración para la fase de aumento progresivo en pacientes con LLC

Semana	Dosis diaria de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Semana	Dosis diaria de venetoclax
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Venetoclax en combinación con Obinutuzumab

Venetoclax debe administrarse durante un total de 12 ciclos: 6 ciclos en combinación con obinutuzumab, seguido de 6 ciclos de venetoclax como un agente único.

En el Ciclo 1 Día 1, iniciar la administración de obinutuzumab con 1000 mg (la dosis puede dividirse en 100 mg y 900 mg en los Días 1 y 2, respectivamente). Administrar 1000 mg en los Días 8 y 15 del Ciclo 1, y en el Día 1 de cinco ciclos subsecuentes (total de 6 ciclos, cada 28 días).

En el Ciclo 1 Día 22, iniciar venetoclax de acuerdo con la programación de aumento progresivo (ver la Tabla 1), continuando al Ciclo 2 Día 28. Después de completar la programación de aumento progresivo, los pacientes deben continuar venetoclax con 400 mg una vez al día a partir del Ciclo 3 Día 1 de obinutuzumab hasta el final del Ciclo 12.

Venetoclax en combinación con rituximab

Inicie la administración de rituximab después de que el paciente haya completado la programación de aumento progresivo de la dosis de Venetoclax (vea la Tabla 1) y haya recibido la dosis de 400 mg de Venetoclax durante 7 días. Consulte la información de prescripción de rituximab para obtener instrucciones de dosificación, ajustes de dosis y otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios.

Los pacientes deberán continuar con Venetoclax en dosis de 400 mg una vez al día durante 24 meses a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab.

Dosis omitidas

Si el paciente omite una dosis de Venetoclax y han transcurrido menos de 8 horas desde la hora a la cual suele tomarlo, el paciente deberá tomar la dosis omitida lo antes posible y continuar con la programación de administración diaria normal. Si el paciente omite una dosis y han transcurrido más de 8 horas desde la hora de toma usual, el paciente no deberá tomar la dosis omitida y deberá reanudar la programación de administración usual al siguiente día.

Si el paciente vomita después de tomar la dosis, no deberá tomar una dosis adicional en ese día. El paciente deberá tomar la siguiente dosis prescrita a la hora usual.

Evaluación del riesgo de síndrome de lisis tumoral

Pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar SLT. Ver la sección correspondiente debajo para detalles específicos sobre el manejo.

Venetoclax puede causar una reducción tumoral rápida y por lo tanto conlleva un riesgo de SLT en la fase de aumento progresivo de 5 semanas inicial. Los cambios de los electrolitos que son concordantes con SLT y requieren un manejo oportuno pueden presentarse 6-8 horas después de la primera dosis de Venetoclax y con cada incremento de la dosis.



El riesgo de SLT es un continuo que se basa en múltiples factores incluyendo las comorbilidades. Los pacientes con carga tumoral alta (por ejemplo, cualquier ganglio linfático con un diámetro ≥ 5 cm o un conteo absoluto de linfocitos [ALC] elevado $\geq 25 \times 10^9/L$) están en mayor riesgo de presentar SLT al iniciar terapia con Venetoclax. La reducción de la función renal (depuración de creatinina [CrCl] < 80 ml/min) incrementa adicionalmente el riesgo. El riesgo puede reducirse conforme la carga tumoral disminuye con el tratamiento con Venetoclax.

Lleve a cabo evaluaciones de la carga tumoral que incluyan una evaluación radiográfica (por ejemplo, una tomografía computarizada). Evalúe la química sanguínea (potasio, ácido úrico, fósforo, calcio y creatinina) en todos los pacientes y corrija las anormalidades preexistentes antes del inicio del tratamiento con Venetoclax.

Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral

Siga las medidas profilácticas que se señalan a continuación. Utilice medidas más intensivas (incluyendo la hospitalización) conforme el riesgo global se incrementa:

- **Hidratación:** Asegúrese de que haya una hidratación adecuada antes de iniciar la terapia con Venetoclax y durante toda la fase de aumento progresivo, en especial en el primer día de administración de cada dosis aumentada. Administre líquidos intravenosos según esté indicado con base en el riesgo global de SLT o en el caso de aquellos pacientes que no puedan mantener una hidratación oral adecuada.
- **Agentes antihiperuricémicos:** Administre agentes que reduzcan el ácido úrico (por ejemplo, alopurinol) a aquellos pacientes que tengan niveles altos de ácido úrico o estén en riesgo de presentar SLT. Comience 2-3 días antes del inicio de la administración de Venetoclax y considere la continuación durante toda la fase de aumento progresivo.
- **Evaluaciones de laboratorio:**
 - **Antes de iniciar la administración:** Para todos los pacientes, evalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de Venetoclax para valorar la función renal y corregir las anormalidades preexistentes. Reevalúe las químicas sanguíneas antes de iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente de Venetoclax.
 - **Después de iniciar la administración:** Para los pacientes que estén en riesgo de presentar SLT, monitoree las químicas sanguíneas 6-8 horas y 24 horas después de iniciar la administración de Venetoclax. Corrija las anormalidades de los electrolitos de manera oportuna. No administre la siguiente dosis sino hasta que se hayan evaluado los resultados de química sanguínea de la muestra obtenida tras 24 horas. Siga la misma programación de monitoreo al iniciar la administración de la dosis de 50 mg y, en el caso de los pacientes que continúen estando en riesgo, al iniciar la administración de cada dosis aumentada subsecuente.
- **Hospitalización:** Con base en la evaluación del médico, algunos pacientes (especialmente aquellos que estén en mayor riesgo de presentar SLT) podrían necesitar ser hospitalizados en el día de administración de la primera dosis de Venetoclax para una profilaxis y un monitoreo más intensivos durante las primeras 24 horas. Considere la hospitalización para los subsecuentes aumentos de la dosis con base en la reevaluación del riesgo.

Modificaciones de la dosis con base en toxicidades

Podría ser necesario interrumpir la administración y/o reducir la dosis. En el caso de los pacientes que hayan tenido una interrupción de más de 1 semana durante las primeras 5 semanas (fase de aumento progresivo) o una interrupción de más de 2 semanas después de haber completado la fase de aumento progresivo, reevalúe el riesgo de SLT para determinar si es necesario reiniciar con una dosis reducida (por ejemplo, volviendo algunos niveles atrás en la programación de aumento progresivo de la dosis o regresando al principio de ésta).

Modificación de la dosis a causa de SLT

Si un paciente experimenta cambios de la química sanguínea que sugieran SLT, no administre la dosis de Venetoclax del siguiente día. Si los cambios se resuelven dentro de las 24-48 horas posteriores a la última dosis, reanude el tratamiento con Venetoclax con la misma dosis.

En el caso de los eventos de SLT clínico o de los cambios de la química sanguínea que requieran más de 48 horas para resolverse, reanude el tratamiento con una dosis reducida (vea la Tabla 2). Al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de una interrupción debida a SLT, siga las instrucciones de Profilaxis para el síndrome de lisis tumoral.

Modificación de la dosis a causa de otras toxicidades

Suspenda el tratamiento con Venetoclax de presentarse cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, neutropenia de grado 3 con infección o fiebre o toxicidades hematológicas de grado 4 (excepto linfopenia). Para reducir los riesgos de infección asociados con la neutropenia es posible administrar factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con Venetoclax si ello está indicado clínicamente. Una vez que la toxicidad se haya resuelto volviendo a un grado 1 o al nivel basal, la terapia con Venetoclax puede reanudarse en la misma dosis.

Si la toxicidad vuelve a presentarse, y para cualesquiera ocurrencias subsecuentes, siga las pautas de reducción de la dosis que aparecen en la Tabla 2 al reanudar el tratamiento con Venetoclax después de la resolución. Podría aplicarse una reducción más grande de la dosis a discreción del médico.

En el caso de aquellos pacientes que necesiten que la dosis se reduzca a menos de 100 mg durante más de 2 semanas, considere la discontinuación de Venetoclax.

Tabla 2. Reducción de la dosis a causa de toxicidad durante el tratamiento con Venetoclax

Dosis al momento de la interrupción, mg	Dosis al reiniciar, mg ^a
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^a Continúe con la dosis reducida durante 1 semana antes de incrementar la dosis.

Modificaciones de la dosis para uso con inhibidores de CYP3A

El uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes o moderados de CYP3A incrementa la exposición a Venetoclax (esto es, C_{max} y ABC) y podría elevar el riesgo de SLT al iniciar la administración y durante la fase de aumento progresivo. En pacientes con LLC, el uso concomitante de Venetoclax con inhibidores potentes de CYP3A está contraindicado al inicio de la administración y durante la fase de aumento progresivo.

Para todos los pacientes, si es necesario usar un inhibidor moderado de CYP3A, seguir las recomendaciones para el manejo de interacciones droga-droga resumidos en la Tabla 3. Monitoree más atentamente a los pacientes en busca de signos de toxicidades.

Restablezca la dosis de Venetoclax que era utilizada antes de iniciar la administración del inhibidor de CYP3A 2 a 3 días después de la discontinuación del inhibidor.

Tabla 3. Manejo de interacciones potenciales de venetoclax con inhibidores de la CYP3A

Inhibidores	Inicio y fase incremental	Dosis diaria regular (luego de la fase incremental) ^a
Inhibidor potente de la CYP3A	Contraindicado	Reducir la dosis de venetoclax a 100 mg o menos.
Inhibidor moderado de la CYP3A	Reducir la dosis de venetoclax en al menos un 50%	

^a Evitar el uso concomitante de venetoclax con inhibidores potentes o moderados de la CYP3A. Considerar medicamentos alternativos o reducir la dosis de venetoclax como se describe en la Tabla 3.

Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia de Venetoclax en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas.

Uso geriátrico

No se necesita un ajuste específico de la dosis para los pacientes de edad avanzada (de ≥65 años de edad). No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los pacientes menores de 65 años y los pacientes de ≥65 años de edad en estudios de combinación y monoterapia.

Disminución de la función renal

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos con disminución de la función renal. No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con disminución leve o moderada de la función renal (CrCl ≥30 ml/min). No se ha determinado una dosis recomendada para los pacientes con disminución severa de la función renal (CrCl <30 ml/min) o para los pacientes dializados.

Los pacientes con función renal reducida (CrCl <80 ml/min) podrían necesitar una profilaxis y un monitoreo más intensivo para reducir el riesgo de SLT al iniciar tratamiento con Venetoclax

Disminución de la función hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con disminución leve o moderada de la función hepática.

Se recomienda una reducción de la dosis del 50% a lo largo del tratamiento para pacientes con insuficiencia hepática severa; monitorear a estos pacientes más de cerca buscando signos de toxicidad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica



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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión: CCDS V04960319 allegado mediante radicado No. 20191120607
- Información para prescribir al Versión: CCDS V04960319 allegado mediante radicado No. 20191120607

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe explicar la indicación propuesta del producto en monoterapia, teniendo en cuenta que el estudio fue realizado en una primera fase de 6 ciclos asociado con obinutuzumab y no en monoterapia. Adicionalmente, se solicita aclarar cuáles fueron las condiciones médicas coexistentes de los pacientes que permitieron su ingreso en el estudio (NCT02242942/CLL14). Así como, despejar las dudas del estudio de la referencia con relación a la ventaja de la asociación venetoclax - obinutuzumab versus cada uno de los agentes por separado en la indicación propuesta.

De igual manera, en cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) versión 5,1 se requiere que el interesado allegue la propuesta del material educativo propuesto como actividad de minimización de riesgo adicional.

3.1.1.5 SPRAVATO

Expediente : 20154649
Radicado : 20181240982 / 20191124798
Fecha : 03/07/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:
Cada atomizador contiene 32.2mg de esketamina pura

Forma farmacéutica: Solución nasal

Indicaciones:

Spravatotm está indicado para la depresión resistente al tratamiento (Trastorno depresivo mayor en adultos que no han respondido adecuadamente a al menos dos antidepresivos diferentes para tratar el episodio depresivo actual).

Contraindicaciones:

Spravatotm está contraindicado en pacientes para quienes un incremento de la presión arterial o la presión intracraneal representan un riesgo grave:

- Pacientes con enfermedad vascular debido a un aneurisma conocido (incluyendo la aorta intracraneal, torácica o abdominal o vasos arteriales periféricos).
- Pacientes con antecedente conocido de hemorragia intracerebral.

Spravatotm está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esketamina, ketamina o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Efecto sobre la presión arterial

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Spravatotm puede causar incrementos transitorios de la presión arterial sistólica y/o diastólica cuyo punto máximo se alcanza aproximadamente 40 minutos después de la administración del fármaco y duran aproximadamente de 1 - 2 horas. Los pacientes con condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir Spravatotm y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo. Ejemplos de condiciones que deben considerarse cuidadosamente incluyen:

- Hipertensión inestable o mal controlada.
- Antecedente (dentro de 6 semanas) de un evento cardiovascular, incluyendo infarto de miocardio (IM). Los pacientes con antecedente de un infarto de miocardio deben estar clínicamente estables y sin síntomas cardíacos antes de la administración de la dosis.
- Antecedente (dentro de los 6 meses) de accidente cerebrovascular isquémico o ataque isquémico transitorio.
- Enfermedad valvular hemodinámicamente significativa como insuficiencia mitral, estenosis aórtica o insuficiencia aórtica.
- Insuficiencia cardíaca Clase III-IV de cualquier etiología de la New York Heart Association (NYHA).

La administración de Spravatotm puede elevar temporalmente la presión arterial durante aproximadamente 1-2 horas. La presión arterial debe evaluarse antes de la dosificación con Spravatotm. En pacientes cuya presión arterial previa a la administración de la dosis se considera elevada (como guía general: >140/90 mmHg para pacientes < 65 años de edad y >150/90 mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), es apropiado considerar terapias de estilo de vida y/o farmacológicas para reducir la presión arterial antes de comenzar el tratamiento con Spravatotm. La decisión de retrasar o no la terapia con Spravatotm, debe tener en cuenta el equilibrio entre el beneficio y el riesgo en pacientes individuales.

La presión arterial debe monitorearse después de la administración de la dosis hasta que la presión arterial retorne a niveles aceptables. Si la presión arterial permanece demasiado alta, se debe buscar rápidamente la asistencia de profesionales con experiencia en el manejo de la presión arterial. Los pacientes que experimentan síntomas de una crisis hipertensiva deben ser referidos inmediatamente para recibir atención de emergencia.

Potencial de deterioro cognitivo y motor

Se ha reportado que Spravatotm causa somnolencia, sedación, síntomas disociativos, alteraciones de la percepción, mareos, vértigo y ansiedad durante los estudios clínicos. Estos efectos pueden afectar la atención, el juicio, el pensamiento, la velocidad de reacción y las habilidades motoras. La tolerancia a los efectos descritos anteriormente puede desarrollarse después de algunas sesiones de tratamiento. En cada sesión de tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados por un profesional de salud para evaluar si el paciente es considerado clínicamente estable (ver sección Dosis y administración - Observación posterior a la administración).

Se ha reportado deterioro cognitivo a largo plazo y de la memoria con el uso a largo plazo de ketamina o abuso de drogas. Estos efectos no se incrementaron con el tiempo y fueron reversibles después de discontinuar la ketamina. En los estudios clínicos, el efecto del aerosol nasal de esketamina sobre el funcionamiento cognitivo se evaluó con el tiempo y el rendimiento se mantuvo estable.

Efecto sobre la conducción

Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de Spravatotm sobre la capacidad para conducir. Antes de la administración de Spravatotm, recomendar a los pacientes que no participen en actividades potencialmente peligrosas que requieren una alerta mental completa.

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y coordinación motora, como conducir un vehículo motorizado u operar maquinaria, hasta el día siguiente después de un sueño sosegado.

Efectos sobre la vejiga

Se han reportado casos de cistitis intersticial en sujetos que usan ketamina para uso recreativo o para el tratamiento del dolor crónico a dosis altas con el uso a largo plazo. En estudios clínicos con aerosol nasal de esketamina, los sujetos fueron evaluados por síntomas de cistitis, dolor de vejiga y cistitis intersticial. No se observaron casos de cistitis intersticial relacionada con esketamina en ninguno de los estudios, que incluyeron el tratamiento hasta por un año (ver sección Estudios clínicos).

Abuso y dependencia de drogas

Abuso

Las personas con un antecedente de abuso o dependencia de drogas pueden estar en mayor riesgo de abuso y mal uso de Spravato™. Se recomienda una consideración cuidadosa antes del tratamiento de personas con antecedente de trastorno por consumo de sustancias, incluyendo alcohol. Se recomienda monitorear los signos de abuso o dependencia.

El potencial de abuso, mal uso y recreación de Spravato™ se minimiza debido al diseño del producto y la administración que se realiza bajo la supervisión de un profesional de la salud. No se observó evidencia de abuso, mal uso y recreación en los estudios clínicos de Spravato™.

La ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, ha sido reportada como una droga de abuso. En un estudio del potencial abuso realizado en usuarios de multidrogas recreativas (n = 41), dosis únicas de aerosol nasal de esketamina (84 mg y 112 mg) y el fármaco de control positivo, ketamina intravenosa (0.5 mg/kg infundido durante 40 minutos) produjeron puntuaciones significativamente mayores que el placebo en valoraciones subjetivas del "gusto por las drogas" y en otras medidas de efectos subjetivos de la droga.

Dependencia

No se observó evidencia de dependencia, tolerancia o abstinencia en los estudios clínicos de Spravato™.

Se ha reportado dependencia y tolerancia con el uso prolongado de ketamina. Las personas que dependían de ketamina reportaron síntomas de abstinencia de ansias, ansiedad, temblores, sudoración y palpitaciones. Se recomienda monitorear los signos de dependencia.

Otras poblaciones en riesgo

Spravato™ debe usarse con precaución en pacientes con las siguientes condiciones. Estos pacientes deben ser evaluados cuidadosamente antes de prescribir Spravato™ y el tratamiento debe iniciarse solo si el beneficio supera el riesgo:

- Presencia o antecedente de psicosis.
- Hipertiroidismo que no ha sido suficientemente tratado.
- Insuficiencia pulmonar significativa.
- Los pacientes con bradi- o taquiarritmias conocidas no controladas que conllevan a la inestabilidad hemodinámica.



- Antecedente de lesión cerebral, encefalopatía hipertensiva, terapia intratecal con derivaciones ventriculares o cualquier otra condición asociada con el incremento de la presión intracraneal.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico

La depresión está asociada con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que ocurre una remisión significativa, por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca. Es una experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede incrementarse en las primeras etapas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedente de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio y deben recibir monitoreo cuidadoso durante el tratamiento.

La supervisión cercana de los pacientes y, en particular, aquellos de alto riesgo debe acompañar el tratamiento, especialmente en el tratamiento temprano y después de los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico de inmediato si presentan estos síntomas.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se describen las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se han considerado razonablemente asociados con el uso de esketamina basado en la evaluación exhaustiva de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con esketamina no puede establecerse de manera fiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observada en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Datos de estudios clínicos

Reacciones adversas de estudios clínicos en la depresión resistente al tratamiento (TRD, por sus siglas en inglés)

Spravatotm fue evaluado por seguridad en 1709 pacientes diagnosticados con TRD [pacientes con MDD y pacientes que no respondieron por lo menos a dos tratamientos antidepresivos (ADs, por sus siglas en inglés) orales, de dosis y duración adecuada, en el mayor episodio depresivo actual] a partir de cinco estudios de fase 3 (3 estudios a corto plazo y 2 estudios a largo plazo) y un estudio con rango de dosis de fase 2. De todos los pacientes tratados con esketamina en los estudios completados de fase 3, 479 (29.9%) recibieron al menos 6 meses de exposición al tratamiento y 178 (11.1%) recibieron al menos 12 meses de exposición.

Eventos adversos reportados como razones para la discontinuación del tratamiento

En estudios a corto plazo en pacientes adultos (TRD3001/TRD3002 agrupados) y ancianos (TRD3005), la proporción de pacientes que recibieron Spravato más AD oral y discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso fue 4.6% para adultos y 5.6% para pacientes ancianos, respectivamente, en comparación con el 1.4% para adultos y 3.1% para pacientes ancianos que recibieron AD oral más placebo en aerosol nasal. En un estudio a largo plazo,

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

las tasas de discontinuación debido a un evento adverso fueron similares para los pacientes que recibieron Spravato™ más AD oral y AD oral más placebo en aerosol nasal, 2.6% y 2.1%, respectivamente. En todos los estudios de fase 3, los eventos adversos que conllevaron a la discontinuación de Spravato en más de 2 pacientes (> 0.1%) fueron (en orden de frecuencia): ansiedad, depresión, incremento de la presión arterial, mareos, ideación suicida, disociación, náuseas, vómito, dolor de cabeza, debilidad muscular, vértigo, hipertensión, ataque de pánico y sedación.

Reacciones adversas frecuentes

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes con TRD tratados con Spravato™ más AD oral (incidencia ≥ 10% y mayor que AD oral más placebo en aerosol, nasal) fueron disociación, mareos, náuseas, sedación, dolor de cabeza, vértigo, disgeusia, hipoestesia, incremento de la presión arterial, ansiedad y vómitos. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de severidad leve o moderada, reportadas después de la dosis el día de la administración y resueltas el mismo día.

La tabla 2 muestra la incidencia de las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes con TRD tratados con Spravato™ más AD oral a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral más placebo en aerosol nasal.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurren en pacientes con TRD tratados con Spravato™ a cualquier dosis y mayores que los pacientes tratados con AD oral y placebo en aerosol nasal
Disociación/cambios en la percepción

Los efectos psicológicos más frecuentes de esketamina han sido los cambios disociativos/perceptuales (incluyendo distorsión del tiempo y el espacio y los espejismos), la desrealización y la despersonalización. Estas reacciones adversas se reportaron como transitorias y autolimitadas y ocurrieron en el día de la administración. La disociación se reportó como de intensidad severa con una incidencia de menos de 4% en todos los estudios. Los síntomas de la disociación generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis y la severidad tendió a reducirse con el tiempo con los tratamientos repetidos.

Sedación/Somnolencia

Las reacciones adversas de la sedación y la somnolencia fueron principalmente de severidad leve o moderada, ocurrieron el día de la administración y se resolvieron espontáneamente el mismo día. Los efectos sedantes generalmente se resolvieron en 1.5 horas después de la dosis. Las tasas de la somnolencia fueron relativamente estables a lo largo del tiempo durante el tratamiento a largo plazo. En los casos de sedación, no se observaron síntomas de dificultad respiratoria, y los parámetros hemodinámicos (incluyendo los signos vitales y la saturación de oxígeno) se mantuvieron dentro de los rangos normales.

Cognición deteriorada

En los estudios a corto plazo, el tratamiento con Spravato™ más AD oral no influyó en ningún aspecto en la cognición estudiada en pacientes adultos con TRD y no se asoció con ningún cambio sistemático en la cognición en los pacientes ancianos. Consistentemente, en los estudios a largo plazo, el rendimiento en cada una de las pruebas cognitivas relativas al estado basal mostró una leve mejoría o se mantuvo estable en cada fase de tratamiento. En el subgrupo de ancianos (≥ 65 años de edad) se observó una prolongación del tiempo de reacción a partir de la semana 20 y hasta el final del estudio, sin embargo, el rendimiento en otras pruebas cognitivas se mantuvo estable.

Cambios en la presión arterial



En los estudios clínicos de fase 3, si los pacientes tenían presión arterial supina $> 140/90$ mmHg ($> 150/90$ mmHg para pacientes ≥ 65 años de edad), la posología se postergó hasta que los niveles de la presión arterial se normalizaran. Las elevaciones máximas promedio (en todos los días de dosificación) en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica en los estudios a corto plazo en pacientes < 65 años fueron 13 mmHg y 9 mmHg por encima de los valores previos a la dosis, respectivamente, en el grupo con Spravatotm más AD oral en comparación con los incrementos de 6 mmHg y 5 mmHg en el grupo con AD oral más placebo en aerosol nasal, respectivamente. Las elevaciones máximas promedio (en todos los días de dosificación) en los valores de la presión arterial sistólica y diastólica en los estudios a corto plazo en pacientes ≥ 65 años fueron 16 mmHg y 10 mmHg por encima de los valores previos a la dosis, respectivamente, en el grupo con Spravatotm más AD oral en comparación con los incrementos de 11 mmHg y 7 mmHg en el grupo con AD oral más placebo en aerosol nasal, respectivamente. Las elevaciones de la presión arterial pueden ser más altas o más largas en pacientes individuales. Los incrementos de la presión arterial (sistólica ≥ 180 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg) ocurrieron en 2% a 11% de los pacientes en los estudios de fase 3 dentro de 1.5 horas después de la administración de Spravatotm y fueron más frecuentes en los pacientes con antecedente de hipertensión en comparación con los pacientes sin antecedente de hipertensión. También pueden ocurrir disminuciones de la presión arterial después de la administración de esketamina.

Tolerabilidad nasal y sentido del olfato

En todos los estudios, la gran mayoría de los pacientes tratados con esketamina no tuvieron hallazgos en el examen nasal. Para los pacientes que tuvieron hallazgos nasales (incluyendo secreción nasal, costra nasal o eritema nasal), todos los eventos fueron de severidad leve, con la excepción de algunos hallazgos moderados. Los síntomas nasales posteriores a la dosis notificados con mayor frecuencia de intensidad moderada o severa (reportados por al menos 5% de los pacientes) en los estudios de fase 3 fueron rinorrea post-nasal, alteración del gusto y congestión nasal. Otros síntomas nasales de intensidad moderada o severa incluyeron: secreción nasal, tos, sequedad en el interior nariz y estornudos. Además, el sentido del olfato se evaluó en el tiempo; no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con Spravatotm más AD oral y aquellos tratados con AD oral más placebo en aerosol nasal durante la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003.

Peso corporal

Spravatotm no tuvo ningún efecto clínicamente significativo sobre el peso corporal durante la administración a corto o largo plazo. En la fase de mantenimiento doble ciego de TRD3003, la proporción de pacientes con un incremento del peso corporal de $\geq 7\%$ fue comparable en los grupos con Spravatotm más AD oral frente a los grupos con AD oral más placebo en aerosol nasal (13.9% y 13.3%). En el estudio abierto a largo plazo TRD3004, un porcentaje similar de pacientes exhibió un incremento o disminución en el peso corporal de $\geq 7\%$ (7.4% y 9.1%, respectivamente). En TRD3004, el peso corporal promedio permaneció estable durante el tratamiento con Spravatotm más AD oral en la fase de inducción y la fase de mantenimiento (cambio promedio desde el estado basal $\pm$ desviación estándar de -0.29 ± 2.15 kg en el día 28 y 0.44 ± 5.83 kg en la semana 48).

Valores de laboratorio

Spravatotm no se ha asociado con ningún cambio clínicamente importante en los parámetros de laboratorio en la química del suero, la hematología o el análisis de orina

Interacciones:

Esketamina es metabolizada ampliamente en el hígado. La vía metabólica principal de esketamina en los microsomas hepáticos humanos es la N- desmetilación para formar noresketamina. Las principales enzimas del citocromo P450 (CYP) responsables de la N-

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desmetilación de la esketamina son CYP2B6 y CYP3A4 (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Efecto de otros fármacos sobre esketamina

Inhibidores de enzimas hepáticas

El pretratamiento de sujetos sanos con ticlopidina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP2B6, (250 mg dos veces al día durante 9 días antes y el día de la administración de esketamina) no tuvo efecto sobre la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de esketamina administrada como aerosol nasal. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_{∞}) de esketamina se incrementó en aproximadamente 29%. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con ticlopidina.

El pretratamiento con claritromicina oral, un inhibidor de la actividad hepática de CYP3A4, (500 mg dos veces al día durante 3 días antes y el día de la administración de esketamina) incrementa la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{∞} promedio de la esketamina administrada por vía nasal en aproximadamente 11% y 4%, respectivamente. La semivida terminal de esketamina no se afectó por el pretratamiento con claritromicina.

Inductores de enzimas hepáticas

El pretratamiento con rifampicina oral, un potente inductor de la actividad de múltiples enzimas CYP hepáticas como CYP3A4 y CYP2B6, (600 mg al día durante 5 días antes de la administración de esketamina) disminuyó los valores promedio de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC_{∞} de esketamina administrada como un aerosol nasal en aproximadamente 17% y 28%, respectivamente.

Otros productos administrados como aerosol nasal

El uso concomitante de Spravatotm con otros medicamentos administrados por vía nasal se ha evaluado en los siguientes estudios de interacción farmacocinética. El pretratamiento de sujetos con antecedente de rinitis alérgica y pre-expuesto al polen de pasto con oximetazolina administrada como un aerosol nasal (2 aerosoles de solución al 0.05% administrados 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

El pretratamiento de sujetos sanos con administración nasal de furoato de mometasona (200 mcg por día durante 2 semanas con la última dosis de furoato de mometasona administrada 1 hora antes de la administración nasal de esketamina) tuvo efectos menores sobre la farmacocinética de esketamina.

Efecto de esketamina sobre otros fármacos

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas redujo el AUC_{∞} plasmático promedio de midazolam oral (dosis única de 6 mg), un sustrato de CYP3A4 hepático, en aproximadamente 16%.

La administración nasal de 84 mg esketamina dos veces a la semana durante 2 semanas no afectó de AUC_{∞} plasmático promedio de bupropión oral (dosis única de 150 mg), un sustrato de CYP2B6 hepático.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda Spravatotm durante el embarazo. No se han estudiado los riesgos de Spravato durante el embarazo. Los datos humanos en mujeres embarazadas durante estudios clínicos con exposición a esketamina son muy limitados para ser concluyentes. Los estudios en animales con ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, muestran evidencia de neurotoxicidad del desarrollo (ver a continuación). No se puede excluir el potencial que la esketamina tenga efectos neurotóxicos en los fetos. Para evitar exponer al feto a esketamina, se debe recomendar a las mujeres con potencial reproductivo utilizar anticonceptivos altamente efectivos durante y hasta 6 semanas después del último tratamiento con Spravato. Si una mujer queda embarazada mientras está siendo tratada con Spravato, se debe discontinuar el tratamiento con esketamina y se debe aconsejar al paciente sobre el riesgo potencial para el feto y las opciones clínicas/ terapéuticas lo antes posible.

ketamina, la mezcla racémica de arketamina y esketamina, administrada por vía intravenosa a altos niveles de dosis anestésica a ratas hembras en el segundo trimestre del embarazo causó anomalías de células neuronales en los cerebros de sus crías que mostraron cambios de comportamiento y memoria deteriorada hasta la edad adulta joven. Cuando los monos hembra fueron tratados por vía intravenosa con ketamina a altos niveles de dosis anestésica en el tercer trimestre del embarazo, se observó la muerte celular neuronal en los cerebros de sus fetos. La muerte celular neuronal inducida por ketamina también se observó con el tratamiento intraperitoneal o subcutáneo postnatal temprano en cachorros de ratas y ratones, un período de crecimiento rápido del cerebro. Este período de desarrollo cerebral se traduce en el tercer trimestre del embarazo humano. En los estudios de toxicidad del desarrollo embrionario en ratas y conejos, ketamina administrada por vía nasal no indujo hallazgos adversos en la cría excepto una reducción en el peso corporal fetal en conejos. No se puede excluir que esketamina induce neurotoxicidad en el desarrollo de los fetos (ver sección Información no clínica).

Lactancia

No se recomienda Spravatotm en mujeres que están amamantando. Los riesgos de Spravatotm durante la Lactancia no se han estudiado en humanos. No existen datos disponibles para evaluar los efectos de esketamina en la producción de leche materna, su presencia en la leche materna o los efectos en el lactante. Se espera que esketamina se excrete en la leche materna basado en los datos publicados que muestran la presencia de ketamina en la leche de vaca de vacas expuestas a ketamina administrada por vía intravenosa. Recomendar a las pacientes que no se sometan a la terapia con Spravatotm durante la lactancia o discontinuar la lactancia si se inicia el tratamiento con Spravatotm, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre

Vía de administración: Nasal

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y administración

Spravatotm debe administrarse junto con un antidepresivo oral (AD).

Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal de Spravatotm y la observación posterior a la administración bajo la supervisión de un profesional de la salud.

Spravatotm es solo para uso nasal. El dispositivo del aerosol nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en dos aplicaciones de aerosol (una aplicación por fosa nasal). Para evitar la pérdida de medicamento, el dispositivo no debe prepararse antes de su uso. Está destinado a ser administrado por el paciente bajo la supervisión de un profesional de la salud, utilizando 1 dispositivo (para una dosis de 28 mg), 2

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

dispositivos (para una dosis de 56 mg) o 3 dispositivos (para una dosis de 84 mg), con un descanso de 5 minutos entre el uso de cada dispositivo.

Dado que algunos pacientes pueden experimentar náuseas y vómito después de la administración de Spravato™, se les debe recomendar a los pacientes que no coman durante al menos 2 horas antes de la administración y que no tomen líquidos al menos 30 minutos antes de la administración.

Se debe recomendar a los pacientes que requieren un corticoesteroide nasal o un descongestivo nasal en un día de la administración, no administrar estos medicamentos dentro de 1 hora antes de la administración de Spravato™.

Para las instrucciones para preparar al paciente y para utilizar el dispositivo del aerosol nasal.

Dosis - Adultos

Las recomendaciones de dosificación para spravato™ se muestran en la tabla 1. Los ajustes de dosis deben realizarse en función de la eficacia y la tolerabilidad de la dosis previa.

Tabla 1: Dosificación recomendada para SPRAVATO™		
Fase de inducción		Fase de mantenimiento
Semanas 1-4 (dos sesiones de tratamiento/semana):		Semanas 5-8:
Dosis inicial en el día 1*:	56 mg	56 mg u 84 mg una vez a la semana
Dosis posteriores:	56 mg u 84 mg	A partir de la semana 9: 56 mg u 84 mg cada 2 semanas o una vez a la semana **
La evidencia del beneficio terapéutico debe evaluarse al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento.		Períodicamente, vuelva a examinar la necesidad de continuar con el tratamiento.
* Para pacientes < 65 años la dosis inicial en el día 1 es 28 mg		
** La frecuencia de dosificación debe individualizarse a la frecuencia más baja para mantener la remisión.		

Después de la mejoría de los síntomas depresivos, se recomienda un tratamiento de al menos 6 meses

Grupo etareo: Adultos mayores de 18 años

Condición de venta:
Control especial / 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. 2019004135 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.1.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica 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. 20181240982
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181240982

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.1., 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 presentada no desvirtua lo relacionado con los aspectos de seguridad planteados en el Acta y por tanto sigue considerando el balance beneficio / riesgo desfavorable.

En cuanto la protección de datos, la información presentada no desvirtua el concepto del Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1., puesto que la ketamina, es una entidad química conocida y en normas farmacológicas, se encuentra incluido el isómero solicitado.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 CRYSVITA®

Expediente : 20150419
Radicado : 20181175828 / 20181215225 / 20181232296 / 20191114768
Fecha : 17/06/2019
Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 10mg de burosumab.
Cada mL contiene 20mg de burosumab.
Cada mL contiene 30mg de burosumab.

Forma farmacéutica:

Solución para inyección

Indicaciones:

Crysvita está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Contraindicaciones:

Crysvita está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente. Para obtener una lista completa, consulte formas farmacéuticas, concentraciones y composición.

No use crysvita con fosfatos orales y análogos de la vitamina d activa.

No inicie el tratamiento con crysvita si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.

Crysvita está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

Precauciones y advertencias:

Hiperfosfatemia y riesgo de nefrocalcinosis:

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. En los pacientes que ya usan Crysvita, posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente.

Reacciones en el lugar de la inyección

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La administración de Crysvita puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración de Crysvita si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección y administre el tratamiento médico adecuado.

Hipersensibilidad:
En pacientes que reciben Crysvita se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria). Interrumpa Crysvita si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias e inicie el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad
Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) preexistentes en hasta un 10 % de los pacientes en estudios clínicos. No se detectó ADA en pacientes que eran negativos para anticuerpos al inicio del tratamiento. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, no se pudieron detectar anticuerpos contra burosumab en la mayoría de los pacientes que tenían niveles séricos de burosumab ≥ 3750 ng/mL.

Reacciones adversas:
Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10 %) en pacientes pediátricos con XLH son: cefalea, reacción en el lugar de la inyección, dolor en extremidad, disminución de vitamina D, sarpullido, odontalgia, mialgia, absceso dental, mareos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 % y en al menos 2 pacientes más que el placebo) en pacientes adultos con XLH son: dolor de espalda, cefalea, infección dental, síndrome de piernas inquietas, disminución de vitamina D, mareos, estreñimiento, espasmo muscular y aumento del fósforo en sangre.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos
Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH
Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a Crysvita en 94 pacientes pediátricos con XLH que incluyeron 81 expuestos durante al menos 64 semanas (Estudio UX023-CL201 y Estudio UX023-CL301) y 13 expuestos durante al menos 40 semanas (Estudio UX023-CL205). En total, la población de pacientes tenía entre 1-12 años (media de edad de 6,9 años), 41% eran varones, y 88% eran blancos/caucásicos y tenían diagnóstico de XLH. En el Estudio UX023-CL201, 26 de los pacientes recibieron Crysvita a una dosis media de 1,05 mg/kg (rango 0,4 – 2,0 mg/kg) cada 2 semanas a la semana 64; los otros 26 pacientes recibieron Crysvita cada 4 semanas. En el Estudio UX023-CL205 y UX023-CL301, los pacientes recibieron Crysvita a una dosis media de 0,90 mg/kg aproximadamente cada 2 semanas a la semana 40 y semana 64. En la Tabla 5 se muestran las reacciones adversas ocurridas en el 10% de los sujetos en el grupo de Crysvita, con mayor frecuencia en los sujetos en el grupo de control activo, a través del periodo de tratamiento de 64 semanas en el Estudio UX023-CL301.

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en el 10% o más de los pacientes pediátricos tratados con Crysvita con mayor frecuencia que en el grupo de control activo en el Estudio UX023-CL301

Reacción adversa (MedDRA 18.1)	CRYSVITA (N = 29) n (%)	Active Control (N = 32) n (%)
Pirexia	16 (55)	6 (19)
Reacción en el lugar de la inyección ¹	15 (52)	0 (0)
Tos ²	15 (52)	6 (19)
Vómitos	12 (41)	8 (25)
Dolor en extremidad	11 (38)	10 (31)
Cefalea	10 (34)	4 (13)
Absceso dental ³	10 (34)	4 (13)

Reacción adversa (MedDRA 18.1)	CRYSVITA (N = 29) n (%)	Active Control (N = 32) n (%)
Caries dental	9 (31)	2 (6)
Diarrea	7 (24)	2 (6)
Disminución de vitamina D ⁴	7 (24)	1 (3)
Estreñimiento	5 (17)	0 (0)
Erupción	4 (14)	2 (6)
Nausea	3 (10)	1 (3)

n = cantidad de pacientes con un evento; N = cantidad total de pacientes que recibieron al menos una dosis de CRYSVITA

¹ Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen: reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, moretón en el lugar de la inyección, cambio de coloración en el lugar de la inyección, molestia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, mácula en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección.

² Tos incluye: tos y tos productiva

³ Absceso dental incluye: absceso dental, infección dental, odontalgia.

⁴ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

Crysvita e identificados previamente en los Estudios UX023-CL201 y UX023-CL205 (N=65) incluyeron mialgia (15%) y mareos (12%).

Reacciones de hipersensibilidad
En el Estudio UX023-CL301 (N=29 para el brazo de Crysvita), las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (10%), erupción en el lugar de la inyección (10%) y urticaria en el lugar de la inyección (7%). En los Estudios UX023-CL201 y UX023-CL205 (N=65), las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (22%), erupción en el lugar de la inyección (6%) y urticaria (5%).

Hiperfosfatemia
En estudios pediátricos, no se informaron eventos de hiperfosfatemia.

Reacciones en el lugar de la inyección (Injection Site Reactions, ISR)
En el Estudio UX023-CL 301 (N=29 para el brazo de Crysvita), el 52% de los pacientes tuvo una reacción local en el lugar de la inyección (p. ej., urticaria en el lugar de la inyección, eritema, erupción, hinchazón, moretón, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección de Crysvita. En el Estudio UX023-CL201 y UX023-CL205 (N=65), aproximadamente 58% de los pacientes tuvo una reacción local en el lugar de la inyección con la inyección de Crysvita. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron

en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Reacciones adversas en pacientes adultos con XLH

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Crysvita en 68 pacientes adultos con XLH, de 20-63 años de edad (media de edad 41 años), de los cuales la mayoría era de raza blanca/caucásicos (81%) y mujeres (65%). Crysvita se estudió principalmente en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 en adultos con XLH (Estudio UX023-CL303: Crysvita = 68, placebo = 66), en el cual los pacientes recibieron Crysvita a una dosis media de 0,95 mg/kg (rango 0,3 – 1,2 mg/kg) por vía subcutánea cada 4 semanas a la semana 24. Las reacciones adversas informadas en más del 5 % de los pacientes tratados con Crysvita y en 2 pacientes o más que con placebo en la porción controlada con placebo de 24 semanas del Estudio UX023-CL303 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en más del 5 % de los pacientes adultos tratados con Crysvita y en al menos 2 pacientes más que con placebo del período de 24 semanas controlado con placebo en el Estudio UX023-CL303

Reacción adversa (MedDRA 18.1)	CRYSVITA (N = 68) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
Dolor de espalda	10 (15)	6 (9)
Cefalea ¹	9 (13)	6 (9)
Infección dental ²	9 (13)	6 (9)
Síndrome de piernas inquietas	8 (12)	5 (8)
Disminución de vitamina D ³	8 (12)	3 (5)
Mareos	7 (10)	4 (6)
Estreñimiento	6 (9)	0 (0)
Espasmo muscular	5 (7)	2 (3)
Aumento del fósforo en sangre ⁴	4 (6)	0 (0)

n = cantidad de pacientes con un evento; N = cantidad total de pacientes que recibieron al menos una dosis de CRYSVITA o placebo.

¹ Cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.

² Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

³ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicoalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴ Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Reacciones de hipersensibilidad

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303 en adultos, aproximadamente el 6% de los pacientes en los grupos de tratamiento con Crysvita y placebo experimentaron un evento de hipersensibilidad. Los eventos fueron leves o moderados y no requirieron la interrupción del tratamiento.

Hiperfosfatemia

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, 7% de los pacientes del grupo de tratamiento con Crysvita experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis (ya sea una única medición de fósforo sérico de más de 5,0 mg/dl o fósforo sérico de más de 4,5 mg/dl [el límite superior de lo normal] en dos ocasiones). La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis. La dosis de todos los pacientes que cumplieron con los criterios especificados en el protocolo se redujo un 50 por ciento. Un único paciente requirió una segunda reducción de la dosis debido a persistencia de la hiperfosfatemia.

Reacciones en el lugar de la inyección (ISR)

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, aproximadamente 12% de los pacientes en los grupos de tratamiento con Crysvita y placebo tuvieron una reacción local (p. ej.,



reacción en el lugar de la inyección, eritema, erupción, moretón, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Síndrome de piernas inquietas (RLS)

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, aproximadamente 12% del grupo de tratamiento con Crysvita presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS) basal o aparición de nueva RLS de gravedad leve a moderada; estos eventos no produjeron la interrupción de la dosis. También se informó RLS no serio en otros estudios de XLH en adultos con dosis repetidas; en un caso, el empeoramiento del RLS basal llevó a la interrupción del fármaco y, posteriormente, el evento se resolvió.

Estenosis espinal

Se sabe que la estenosis espinal (a veces con compresión de la medula espinal) ocurre en adultos con XLH. En los estudios clínicos de Crysvita, 6 pacientes (de 176) se sometieron a cirugía espinal. No se sabe si Crysvita está asociado con estenosis espinal nueva o exacerbada o compresión de la medula espinal.

Reacciones adversas menos frecuentes en los ensayos clínicos

Debido al tamaño de los ensayos clínicos, todas las reacciones adversas al fármaco se presentan más arriba como reacciones adversas frecuentes en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

La experiencia posterior a la comercialización con Crysvita es limitada.

Interacciones:

Descripción general

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con Crysvita.

Interacciones farmacológicas

No se han establecido interacciones con otros fármacos.

Interacciones entre el fármaco y alimentos

No se han establecido interacciones con los alimentos.

Interacciones entre el fármaco y medicamentos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.

Interacciones entre el fármaco y los análisis de laboratorio

No se han establecido interacciones con los análisis de laboratorio.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Consideraciones de administración

Descontinúe el fosfato oral y los análogos de la vitamina D 1 semana antes del inicio del tratamiento.

El reemplazo o suplemento con vitamina D puede ser continuado. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

Dosis recomendada y ajuste de la dosis

Pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (1 a menos de 18 años de edad)

El régimen posológico de inicio recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada dos semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg.

Después del inicio del tratamiento con Crysvida, mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis que se muestra a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Ajuste de la dosis

Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de Crysvida con más frecuencia que una vez cada 4 semanas.

Aumento de la dosis: Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2 mg/kg, administrados cada dos semanas (dosis máxima de 90 mg) según el cronograma de administración que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Cronograma de dosis pediátrica para el aumento escalonado de la dosis

Peso corporal (kg)	Dosis inicial (mg)	Primer aumento de la dosis (mg)	Segundo aumento de la dosis (mg)
10 - 14	10	15	20
15 - 18	10	20	30
19 - 31	20	30	40
32 - 43	30	40	60
44 - 56	40	60	80
57 - 68	50	70	90
69 - 80	60	90	90
81 - 93	70	90	90
94 - 105	80	90	90
106 o más	90	90	90

Disminución de la dosis: Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar Crysvida. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento según el cronograma de dosis que se muestra en la Tabla 2. Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después de reiniciar la dosis, se puede ajustar la dosis según la Tabla 1.

Tabla 2: Cronograma de dosis pediátricas para reiniciar el tratamiento.

Dosis previa (mg)	Dosis de reinicio (mg)
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

Pacientes adultos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (18 años de edad o más).

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada cuatro semanas. Después del inicio del tratamiento con Crysvita, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente (medido 2 semanas después de la dosis) durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Disminución de la dosis: Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 2 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de Crysvita con más frecuencia que una vez cada 4 semanas. Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico después de 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar Crysvita. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial que se usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas, según el cronograma de dosis que se muestra en la Tabla 3. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

Tabla 3: Cronograma de dosis en adultos para reiniciar el tratamiento

Dosis previa (mg)	Dosis de reinicio (mg)
40	20
50	20
60	30
70	30
80 o más	40

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. 2019003943 emitido mediante Acta No. 01 de 2019, numeral 3.1.2.4, 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 allegado mediante radicado No. 20191114768
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191114768

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 01 de

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 10mg de burosumab.

Cada mL contiene 20mg de burosumab.

Cada mL contiene 30mg de burosumab.

Forma farmacéutica:

Solución para inyección

Indicaciones:

Crysvita® está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Contraindicaciones:

- Crysvita® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente. Para obtener una lista completa, consulte formas farmacéuticas, concentraciones y composición.
- No use Crysvita® con fosfato oral y análogos de la vitamina d activa.
- No inicie el tratamiento con Crysvita® si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.
- Crysvita® está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

Precauciones y advertencias:

- **Hiperfosfatemia y riesgo de nefrocalcinosis:**

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. En los pacientes que ya usan Crysvita®, posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente.

- **Reacciones en el lugar de la inyección:**

La administración de Crysvita® puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración de Crysvita® si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección y administre el tratamiento médico adecuado.

- **Hipersensibilidad:**

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En pacientes que reciben Crysvida® se han informado reacciones de hipersensibilidad (p. ej., erupción, urticaria). Interrumpa Crysvida® si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias e inicie el tratamiento médico adecuado.

• Inmunogenicidad:

Se detectaron anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibodies, ADA) preexistentes en hasta un 10 % de los pacientes en estudios clínicos. No se detectó ADA en pacientes que eran negativos para anticuerpos al inicio del tratamiento. Sin embargo, debido a la limitación de las condiciones del ensayo, no se pudieron detectar anticuerpos contra burosumab en la mayoría de los pacientes que tenían niveles séricos de burosumab ≥ 3750 ng/mL.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 10 %) en pacientes pediátricos con XLH son: cefalea, reacción en el lugar de la inyección, dolor en extremidad, disminución de vitamina D, sarpullido, odontalgia, mialgia, absceso dental, mareos.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 % y en al menos 2 pacientes más que el placebo) en pacientes adultos con XLH son: dolor de espalda, cefalea, infección dental, síndrome de piernas inquietas, disminución de vitamina D, mareos, estreñimiento, espasmo muscular y aumento del fósforo en sangre.

Reacciones adversas en los ensayos clínicos:

• Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición a Crysvida® en 94 pacientes pediátricos con XLH que incluyeron 81 expuestos durante al menos 64 semanas (Estudio UX023-CL201 y Estudio UX023-CL301) y 13 expuestos durante al menos 40 semanas (Estudio UX023-CL205). En total, la población de pacientes tenía entre 1-12 años (media de edad de 6,9 años), 41% eran varones, y 88% eran blancos/caucásicos y tenían diagnóstico de XLH. En el Estudio UX023-CL201, 26 de los pacientes recibieron Crysvida® a una dosis media de 1,05 mg/kg (rango 0,4 – 2,0 mg/kg) cada 2 semanas a la semana 64; los otros 26 pacientes recibieron Crysvida® cada 4 semanas. En el Estudio UX023-CL205 y UX023-CL301, los pacientes recibieron Crysvida® a una dosis media de 0,90 mg/kg aproximadamente cada 2 semanas a la semana 40 y semana 64. En la Tabla 5 se muestran las reacciones adversas ocurriendo en el 10% de los sujetos en el grupo de Crysvida®, con mayor frecuencia en los sujetos en el grupo de control activo, a través del periodo de tratamiento de 64 semanas en el Estudio UX023-CL301.

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en el 10% o más de los pacientes pediátricos tratados con Crysvida® con mayor frecuencia que en el grupo de control activo en el Estudio UX023-CL301

Reacción adversa (MedDRA 18.1)	CRYSVITA (N = 29) n (%)	Active Control (N = 32) n (%)
Pirexia	16 (55)	6 (19)
Reacción en el lugar de la inyección ¹	15 (52)	0 (0)
Tos ²	15 (52)	6 (19)
Vómitos	12 (41)	8 (25)
Dolor en extremidad	11 (38)	10 (31)
Cefalea	10 (34)	4 (13)
Absceso dental ³	10 (34)	4 (13)

Reacción adversa (MedDRA 18.1)	CRYSVITA (N = 29) n (%)	Active Control (N = 32) n (%)
Caries dental	9 (31)	2 (6)
Diarrea	7 (24)	2 (6)
Disminución de vitamina D ⁴	7 (24)	1 (3)
Estreñimiento	5 (17)	0 (0)
Erupción	4 (14)	2 (6)
Nausea	3 (10)	1 (3)

n = cantidad de pacientes con un evento; N = cantidad total de pacientes que recibieron al menos una dosis de CRYSVITA

¹ Las reacciones en el lugar de la inyección incluyen: reacción en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, erupción en el lugar de la inyección, moretón en el lugar de la inyección, cambio de coloración en el lugar de la inyección, molestia en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, mácula en el lugar de la inyección y urticaria en el lugar de la inyección.

² Tos incluye: tos y tos productiva

³ Absceso dental incluye: absceso dental, infección dental, odontalgia.

⁴ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

Crysvita® e identificados previamente en los Estudios UX023-CL201 y UX023-CL205 (N=65) incluyeron mialgia (15%) y mareos (12%).

- Reacciones de hipersensibilidad

En el Estudio UX023-CL301 (N=29 para el brazo de Crysvita®), las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (10%), erupción en el lugar de la inyección (10%) y urticaria en el lugar de la inyección (7%). En los Estudios UX023-CL201 y UX023-CL205 (N=65), las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (22%), erupción en el lugar de la inyección (6%) y urticaria (5%).

- Hiperfosfatemia

En estudios pediátricos, no se informaron eventos de hiperfosfatemia.

Reacciones en el lugar de la inyección (Injection Site Reactions, ISR)
En el Estudio UX023-CL 301 (N=29 para el brazo de Crysvita®), el 52% de los pacientes tuvo una reacción local en el lugar de la inyección (p. ej., urticaria en el lugar de la inyección, eritema, erupción, hinchazón, moretón, dolor, prurito y

hematoma) en el lugar de la inyección de Crysvita®. En el Estudio UX023-CL201 y UX023-CL205 (N=65), aproximadamente 58% de los pacientes tuvo una reacción local en el lugar de la inyección con la inyección de Crysvita®. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

• Reacciones adversas en pacientes adultos con XLH

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a Crysvita® en 68 pacientes adultos con XLH, de 20-63 años de edad (media de edad 41 años), de los cuales la mayoría era de raza blanca/caucásicos (81%) y mujeres (65%). Crysvita® se estudió principalmente en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3 en adultos con XLH (Estudio UX023-CL303: Crysvita® = 68, placebo = 66), en el cual los pacientes recibieron Crysvita® a una dosis media de 0,95 mg/kg (rango 0,3 – 1,2 mg/kg) por vía subcutánea cada 4 semanas a la semana 24. Las reacciones adversas informadas en más del 5 % de los pacientes tratados con Crysvita® y en 2 pacientes o más que con placebo en la porción controlada con placebo de 24 semanas del Estudio UX023-CL303 se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Reacciones adversas que ocurrieron en más del 5 % de los pacientes adultos tratados con Crysvita® y en al menos 2 pacientes más que con placebo del período de 24 semanas controlado con placebo en el Estudio UX023-CL303

Reacción adversa (MedDRA 18.1)	CRYSVITA (N = 68) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)
Dolor de espalda	10 (15)	6 (9)
Cefalea ¹	9 (13)	6 (9)
Infección dental ²	9 (13)	6 (9)
Síndrome de piernas inquietas	8 (12)	5 (8)
Disminución de vitamina D ³	8 (12)	3 (5)
Mareos	7 (10)	4 (6)
Estreñimiento	6 (9)	0 (0)
Espasmo muscular	5 (7)	2 (3)
Aumento del fósforo en sangre ⁴	4 (6)	0 (0)

n = cantidad de pacientes con un evento; N = cantidad total de pacientes que recibieron al menos una dosis de CRYSVITA o placebo.
¹ Cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.
² Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.
³ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicoalciferol en sangre y disminución de vitamina D.
⁴ Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

- Reacciones de hipersensibilidad

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303 en adultos, aproximadamente el 6% de los pacientes en los grupos de tratamiento con Crysvita® y placebo experimentaron un evento de hipersensibilidad. Los eventos fueron leves o moderados y no requirieron la interrupción del tratamiento.

- Hiperfosfatemia

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, 7% de los pacientes del grupo de tratamiento con Crysvita® experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis (ya sea una única medición de fósforo sérico de más de 5,0 mg/dl o fósforo sérico de más de 4,5 mg/dl [el límite



superior de lo normal] en dos ocasiones). La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis. La dosis de todos los pacientes que cumplieron con los criterios especificados en el protocolo se redujo un 50 por ciento. Un único paciente requirió una segunda reducción de la dosis debido a persistencia de la hiperfosfatemia.

- Reacciones en el lugar de la inyección (ISR)

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, aproximadamente 12% de los pacientes en los grupos de tratamiento con Crysvita® y placebo tuvieron una reacción local (p. ej., reacción en el lugar de la inyección, eritema, erupción, moretón, dolor, prurito y hematoma) en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

- Síndrome de piernas inquietas (RLS)

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, aproximadamente 12% del grupo de tratamiento con Crysvita® presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS) basal o aparición de nueva RLS de gravedad leve a moderada; estos eventos no produjeron la interrupción de la dosis. También se informó RLS no serio en otros estudios de XLH en adultos con dosis repetidas; en un caso, el empeoramiento del RLS basal llevó a la interrupción del fármaco y, posteriormente, el evento se resolvió.

- Estenosis espinal

Se sabe que la estenosis espinal (a veces con compresión de la medula espinal) ocurre en adultos con XLH. En los estudios clínicos de Crysvita®, 6 pacientes (de 176) se sometieron a cirugía espinal. No se sabe si Crysvita® está asociado con estenosis espinal nueva o exacerbada o compresión de la medula espinal.

Reacciones adversas menos frecuentes en los ensayos clínicos

Debido al tamaño de los ensayos clínicos, todas las reacciones adversas al fármaco se presentan más arriba como reacciones adversas frecuentes en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas posteriores a la comercialización

La experiencia posterior a la comercialización con Crysvita® es limitada.

Interacciones:

- **Descripción general**
No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con Crysvita®.
- **Interacciones farmacológicas**
No se han establecido interacciones con otros fármacos.
- **Interacciones entre el fármaco y alimentos**
No se han establecido interacciones con los alimentos.
- **Interacciones entre el fármaco y medicamentos a base de hierbas**
No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.
- **Interacciones entre el fármaco y los análisis de laboratorio**

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han establecido interacciones con los análisis de laboratorio.

Vía de administración:

Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

- Consideraciones de administración

Descontinúe el fosfato oral y los análogos de la vitamina D 1 semana antes del inicio del tratamiento.

El reemplazo o suplemento con vitamina D puede ser continuado. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

- Dosis recomendada y ajuste de la dosis
 - Pacientes pediátricos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (1 a menos de 18 años de edad)

El régimen posológico de inicio recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada dos semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg.

Después del inicio del tratamiento con Crysvita®, mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis que se muestra a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Ajuste de la dosis

Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 4 semanas después del ajuste de la dosis.

No ajuste la dosis de Crysvita® con más frecuencia que una vez cada 4 semanas.

Aumento de la dosis: Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2 mg/kg, administrados cada dos semanas (dosis máxima de 90 mg) según el cronograma de administración que se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Cronograma de dosis pediátrica para el aumento escalonado de la dosis

Peso corporal (kg)	Dosis inicial (mg)	Primer aumento de la dosis (mg)	Segundo aumento de la dosis (mg)
10 - 14	10	15	20
15 - 18	10	20	30
19 - 31	20	30	40
32 - 43	30	40	60
44 - 56	40	60	80
57 - 68	50	70	90
69 - 80	60	90	90
81 - 93	70	90	90
94 - 105	80	90	90
106 o más	90	90	90

Disminución de la dosis: Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar Crysvida®. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento según el cronograma de dosis que se muestra en la Tabla 2. Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después de reiniciar la dosis, se puede ajustar la dosis según la Tabla 1.

Tabla 2: Cronograma de dosis pediátricas para reiniciar el tratamiento

Dosis previa (mg)	Dosis de reinicio (mg)
10	5
15	10
20	10
30	10
40	20
50	20
60	30
70	30
80	40
90	40

- Pacientes adultos con hipofosfatemia ligada al cromosoma X (18 años de edad o más)

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada cuatro semanas.

Después del inicio del tratamiento con Crysvida®, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente (medido 2 semanas después de la dosis) durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Disminución de la dosis: Reevalúe el nivel de fósforo sérico en ayunas 2 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de Crysvida® con más frecuencia que una vez cada 4 semanas.

Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico después de 4 semanas. El

paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar Crysvida®. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial que se usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas, según el cronograma de dosis que se muestra en la Tabla 3. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

Tabla 3: Cronograma de dosis en adultos para reiniciar el tratamiento

Dosis previa (mg)	Dosis de reinicio (mg)
40	20
50	20
60	30
70	30
80 o más	40

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.7.0.N250. Únicamente con la siguiente indicación Crysvida® está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Burosumab. 10 mg/mL, 20 mg/mL, 30 mg/mL.

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 burosumab 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.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20191114768 y la información para prescribir allegada mediante radicado No. 20191114768.

Una vez analizada la versión 1.0 del documento de PGR para el producto Crysvida® y la información allegada en el radicado No. 20191114768 se considera que cumple con los requerimientos.

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.

3.1.2.2 RECOMBINANTE HUMANO TROMBOPOYETINA (RHTPO) – TPIAO
PRODUCTO FARMACÉUTICO 7500 U/ML, SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN AMPOLLA
RECOMBINANTE HUMANO TROMBOPOYETINA (RHTPO) – TPIAO
PRODUCTO FARMACÉUTICO 15000 U/ML, SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN AMPOLLA

Expediente : 20166022
Radicado : 20191127931
Fecha : 08/07/2019

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Avalon Pharmaceutical S.A.

Composición:

Cada vial contiene 7500 U/ml de Recombinante Humano Trombopoyetina correspondiente a 25.0 microgramos en 1.0ml

Cada vial contiene 15000 U/ml de Recombinante Humano Trombopoyetina correspondiente a 50.0 microgramos en 1.0ml

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

El producto farmacéutico TPIAO es adecuado para trombocitopenia inducida por quimioterapia en pacientes con tumor sólido. La terapia con este producto farmacéutico es recomendada a pacientes con conteos de plaquetas inferiores a 50×10^9 , o, si el médico lo considera necesario para incrementar el conteo de plaquetas.

Rhtpo es usado como un ayudante terapéutico para la inmuno trombocitopenia (ITP) para pacientes con niveles de plaquetas inferiores a $20 \times 10^9/L$ quienes fallen en responder a los corticoesteroides (incluyendo los que no responden en tratamientos iniciales como también aquellos en tratamientos recurrentes) y no han recibido tratamiento de esplenectomía: rhtpo es únicamente recomendado para pacientes con trombocitopenia y riesgo clínico de hemorragia, sin intentar incrementar el conteo de plaquetas a un valor normal.

Contraindicaciones:

Este producto farmacéutico se encuentra contraindicado en:

- Pacientes con angiopatías cerebro vasculares severas.
- Pacientes con aglutinación sanguínea o una historia médica de trombosis sucedidas recientemente.

Pacientes con infecciones severas, puede ser utilizado una vez la infección haya sido controlada.

Precauciones y advertencias:

- Para una persona específica con idiosincrasia, el recuento de plaquetas puede aumentar en exceso cuando se administra el medicamento TPIAO, por lo que debe estar bajo supervisión médica directa en el hospital.
- El medicamento TPIAO es adecuado para trombocitopenia inducida por quimioterapia en pacientes con tumor sólido. La terapia con este producto farmacéutico es recomendada a pacientes con conteos de plaquetas inferiores a 50×10^9 , o, si el médico lo considera necesario para incrementar el conteo de plaquetas.
- En pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia, el medicamento TPIAO debe ser suministrado entre 6 y 24 horas después de la quimioterapia.
- Durante la terapia con el medicamento TPIAO, deben tomarse muestras de sangre de manera rutinaria, generalmente un día de por medio, para poder monitorear los cambios en el conteo de plaquetas periféricas. Si el conteo de plaquetas alcanza el nivel deseado, el medicamento TPIAO debe ser suspendido. Muestras de sangre rutinarias deben ser monitoreadas (incluyendo el conteo de plaquetas y el frotis de sangre periférico) antes, durante y después de la terapia con el medicamento TPIAO, deben realizarse hemogramas para establecer las líneas base de morfología anormal en RBC&WBC anterior a la terapia con el medicamento TPIAO. Muestras de sangre periódicas deben ser tomadas (incluyendo el conteo de plaquetas y el frotis de sangre

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



periférico) deben ser realizadas anterior a la terapia con el medicamento TPIAO y al menos dos semanas posteriores a su retiro.

- De agravarse la trombocitopenia posterior al retiro del medicamento, de acuerdo con reportes foráneos de preparaciones similares en la literatura, la trombocitopenia puede agravarse posterior al retiro del medicamento. El agravamiento de la trombocitopenia incrementará el riesgo de hemorragia en pacientes, especialmente cuando rhtpo es retirado durante el desarrollo de terapias antiplaquetarias y anticoagulantes. Generalmente, el agravamiento de la trombocitopenia muestra alivio dentro de los siguientes 14 días. Se sugiere que posterior al retiro del medicamento TPIAO, se tomen muestras de sangre periódicas (incluyendo el conteo de plaquetas) estas deben ser realizadas por lo menos una vez por semana, durante por lo menos dos semanas, y, considerando el agravamiento de la trombocitopenia, el programa terapéutico debe ser revisado de acuerdo con la guía de la terapia.
- Complicación de la trombopoyesis/ tromboembolismo: el aumento excesivo del recuento de plaquetas puede conducir a complicaciones de la trombopoyesis/tromboembolismo.
- Sobredosis o mal uso de rhtpo puede inducir el aumento del recuento de plaquetas al nivel de riesgo de trombopoyesis / tromboembolismo. Con el fin de minimizar el riesgo de trombopoyesis / tromboembolismo durante el tratamiento con rhtpo, no se pretende recuperar el recuento plaquetario a valor normal.
- Para los pacientes que tienen hipergia o no pudieron mantener la respuesta plaquetaria, los factores inductores deben ser investigados, incluyendo anticuerpos neutralizantes o mielofibrosis. Si el recuento de plaquetas no puede elevarse al nivel suficiente para evitar una hemorragia grave, se debe retirar la rhtpo. De acuerdo con los resultados del estudio clínico de rhtpo en 74 pacientes (incluyendo pacientes con ITP o cáncer), 3 pacientes (4%, 3/74) tienen anticuerpo no-neutralizante de rhtpo con título de 1:5.
- Tumor maligno y agravación del tumor maligno: el rhtpo puede estimular los receptores de TPO en la superficie de la célula hematopoyética, lo que podría aumentar el riesgo de ocurrencia de neoplasias malignas hematológicas. Excepto ITP con insuficiencia corticoesteroide, rhtpo no se recomienda para el síndrome mielodisplásico (MDS) o trombocitopenia causada por otros factores.
- Durante la terapia con rhtpo, se debe realizar el análisis de sangre de rutina periódica, generalmente una vez cada dos días, para monitorear los cambios del recuento de plaquetas periféricas. Si el recuento de plaquetas alcanza el nivel objetivo, se debe detener el rhtpo. Los análisis de sangre rutinarios deben ser monitoreados (incluyendo conteo de plaquetas y frotis de sangre periférica) antes, durante y después de la terapia con rhtpo. La clasificación de la sangre periférica debe ser probada para establecer las referencias de la anormalidad morfológica RBC&WBC antes de la terapia con rhtpo.

Se deben realizar análisis de sangre periódicos de rutina (incluyendo conteo de plaquetas y frotis de sangre periódica) antes de la terapia con rhtpo y en al menos dos semanas después de la retirada del medicamento.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas relacionadas con la administración de medicamentos TPIAO son raras. Fiebre y mareos ocasionales, la mayoría de ellos podían recuperarse automáticamente. El tratamiento sintomático se aplicó para pacientes individuales cuando tuvieron una reacción adversa evidente. No se han observado reacciones adversas graves en el estudio clínico Fase III. En los 229 sujetos, se produjeron 13 de reacciones adversas leves asociadas con TPIAO, incluyendo 4 casos de fiebre, 2 casos de resfriado, 1 caso de malestar general, 2 casos de adinamia, 1 caso de artralgia de rodilla, 1 caso de dolor de cabeza, 2 casos de mareo. Los síntomas en su mayoría eran leves y no necesitan de tratamiento especial. Los resultados del examen en el laboratorio mostraron que el medicamento TPIAO no influyó en la

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

recuperación de hemoglobina y leucocitos después de la quimioterapia, y no tuvo ninguna influencia significativa en la forma y agregación plaquetaria, la función de los factores de coagulación, función del hígado y función renal. 58 sujetos recibieron la detección de anticuerpos dinámicos en el período de administración. Títulos bajos (1:5) no-anticuerpo de neutralización del medicamento TPIAO fueron detectados en el suero de tres sujetos a los 21 días y 28 días después de la administración, esto no tuvo influencia en la función de medicamento TPIAO para aumentar el recuento de plaquetas.

Las reacciones adversas asociadas con el medicamento TPIAO (229 sujetos)

Reacción adversa	Casos
Fiebre	4 (1.7%)
Escalofrió	2 (0.87%)
Malestar general	1 (0.44%)
Hipodinamia	2 (0.87%)
Artralgia de rodilla	1 (0,44%)
Dolor de cabeza	1 (0.44%)
Mareo	2 (0.87%)

Las reacciones adversas asociadas con rhtpo en el estudio clínico de pacientes con ITP con insuficiencia corticoesteroide

Se diseñó un estudio de control aleatorio multicéntrico en el que 138 pacientes se inscribieron en el conjunto de análisis de seguridad (73 pacientes en el grupo de administración, 65 pacientes en el grupo de control), (este estudio se dividió en dos etapas: la primera etapa es de 14 días, el grupo de administración recibió rhtpo+Danazol y el grupo de control se le dio Danazol; en la segunda etapa, el plan de terapia del grupo de administración se mantuvo igual, los pacientes en el grupo de control cuyo recuento de plaquetas no era todavía más de 20 109/L deben recibir rhtpo). Durante el período de estudio, el incidente de reacciones adversas en el grupo de administración y grupo de control fue de 34.25% y 26.15% respectivamente.

122 pacientes recibieron terapia rhtpo en estas dos etapas (73 pacientes en el grupo de administración, 49 pacientes en el grupo de control), en el que, 4 pacientes dejaron el estudio, 2 casos en el grupo de control (1 caso de disfunción hepática y 1 caso de hemorragia oral); 2 en el grupo de administración (1 caso de hemorragias intracraneales de grado II después de 9 días-administración, 1 caso de hemorragias intracraneales de grado IV después de 1 día-administración), y 1 paciente murió de hemorragia cerebral, que no estaba relacionado con la administración de rhtpo de acuerdo a los investigadores. En 122 pacientes que recibieron la administración de rhtpo, el incidente de reacción adversa relacionada con rhtpo en el grupo de administración y el grupo de control fue de 15.07% (12 sujetos, 14 casos) y 4.08% (2 sujetos, 2 casos), respectivamente.

En el grupo de administración, la reacción adversa fue de 2 casos de somnolencia leve, 2 casos de mareos leves, 1 caso de defectos graves del campo visual paroxístico, 2 casos de fatiga leve, 1 caso de diarrea leve, 2 casos de hipertensión y 2 casos de dolor leve en el sitio de la inyección; en el grupo de control, 1 caso de urticaria moderada y 1 caso de dolor leve en

las extremidades inferiores. La rhtpo no tuvo una influencia obvia en la hemoglobina, leucocitos y la función de los factores de la coagulación

Las reacciones adversas relacionadas con rhtpo en el estudio clínico de ITP con insuficiencia corticoesteroide (casos/%).

	Grupo de Control (n=49)	Grupo de administración (n=73)
		1 (1.37%)
Reacción adversa	1(2.04%)	
Eczema		
Urticaria		
Somnolencia		2 (2.74%)
Vértigo		2 (2.74%)
Defectos del campo visual		1 (1.37%)
Diarrea		1 (1.37%)
Hipertensión		2 (2.74%)
Reacción anafilactoide		1 (1.37%)
Fatiga		2 (2.74%)
Dolor en miembros inferiores		
Dolor en el sitio de inyección		
		2 (2.74%)

Interacciones:
No hay suficientes datos clínicos para respaldar la interacción del medicamento TPIAO con otros medicamentos.

Vía de administración: Administración parenteral

Dosificación y Grupo etario:
1.0µg/kg, q.d., s.c.

Condición de venta: Uso Institucional

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

- Evaluación farmacológica

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Versión 09/2014 allegado mediante radicado No. 20191127931
- Información para prescribir Versión 09/2014 allegado mediante radicado No. 20191127931

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 un análisis de correlación del número de plaquetas con la funcionalidad de las plaquetas, teniendo en cuenta que en los estudios presentados los desenlaces se orientaron al conteo máximo y mínimo de plaquetas, la duración y el tiempo del incremento sin hacer alusión en cuanto a la calidad de las plaquetas. Así mismo, la Sala solicita al interesado que explique porque realizó el estudio con un grupo auto-controlado y no con un agente de referencia (eltrombopag, romiplostim).

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 de riesgos (PGR) revisada la versión 1 del PGR de TPIAO la Sala considera que el interesado debe:

- Realizar farmacovigilancia activa que incluya:
 - Un estudio fase IV para la PTI, considerando la novedad del mecanismo.
 - Estudio fase IV en trombocitopenia pos quimioterapia, considerando la novedad del mecanismo.
- Incluir dentro de los riesgos identificados:
 - Reacción en el sitio de inyección.
 - Trombocitosis.
 - Hemorragia en pacientes con plaquetas consistentemente bajas.
- Incluir dentro de los riesgos potenciales las alteraciones cardiovasculares como hipertensión.

3.1.2.3 VSIQQ® SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20165412
Radicado : 20191120923
Fecha : 26/06/2019
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:
Cada mL contiene 120mg de Brolucizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Vsiqq está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones asociadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq. Se indicará a los pacientes que han de notificar enseguida todo síntoma que haga sospechar cualquiera de los eventos mencionados anteriormente.

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF. También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq. Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III HAWK y HARRIER, la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con Vsiqq; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa 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 que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7,3	7,5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Frecuente
Uveítis ^{a)}	1,6	0,1	Frecuente
Iritis ^{b)}	1,2	0,3	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4,0	3,3	Frecuente
Desgarro retiniano	1,2	0,7	Frecuente
Catarata	7,0	11,1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	5,1	2,9	Frecuente
Dolor ocular	4,9	6,2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3,8	4,5	Frecuente
Conjuntivitis	3,3	1,6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2,7	1,1	Frecuente
Visión borrosa	1,9	1,6	Frecuente
Abrasión corneal	1,5	2,2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1,4	2,3	Frecuente
Endoftalmitis	0,7	0,1	Infrecuente
Ceguera	0,8	0,3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0,8	0,1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0,7	0,4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Infrecuente
Lagrimo aumentado	1,0	1,1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0,8	1,8	Infrecuente
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0,5	0,4	Infrecuente
Vitritis	0,4	0,4	Infrecuente

Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclitis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteínico (flare) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ^{c)}	1,8	1,4	Frecuente

^{a)} En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 2/60 (3,3%) en los pacientes japoneses que recibieron brolucizumab y de 6/300 (2,0%) en el resto de los pacientes.

^{b)} En un estudio clínico (HAWK), la incidencia fue de 4/60 (6,7%) en los pacientes japoneses que recibieron brolucizumab y de 5/300 (1,7%) en el resto de los pacientes.

^{c)} Incluye urticaria, erupción, prurito, eritema.

Interacciones: No se han realizado estudios formales sobre interacciones.

Vía de administración: Intravítreo

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente. La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periocular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml. Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20191120923
- Información para prescribir versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20191120923
- Declaración Sucinta – Versión 1.0 - Ene-2019 allegado mediante radicado No. 20191120923

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

3.1.2.4 MYLOTARG®

Expediente : 20165624
Radicado : 20191123026
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 5mg de Gentuzumab ozogamicina

Forma farmacéutica: Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

Mylotarg® se indica para:

Leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada (tratamiento combinado).

Tratamiento combinado con daunorubicina (DNR) y citarabina (AraC) para pacientes mayores de 15 años con LMA positiva para CD33 *de novo* no tratada previamente, excepto leucemia promielocítica aguda (LPA)

LMA recién diagnosticada (monoterapia).

Tratamiento con agente único para LMA positiva para CD33 recién diagnosticada en pacientes adultos.

LMA recidivante o resistente al tratamiento.

Tratamiento de LMA positiva para CD33 recidivante o resistente al tratamiento en pacientes adultos y pediátricos mayores de 2 años.

Contraindicaciones:

La hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad, incluida la Enfermedad Hepática Venooclusiva/Síndrome de Obstrucción Sinusoidal (EVO/SOS).



En estudios clínicos con Mylotarg®, en pacientes con LMA recidivante o de novo no tratada previamente, se informó hepatotoxicidad, incluidos eventos hepáticos de EVO/SOS potencialmente mortales y, a veces, mortales.

Se ha informado hepatotoxicidad, incluidos eventos de EVO/SOS, con la administración de Mylotarg® como agente único, y como parte de un régimen de quimioterapia de combinación, en pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática ni trasplante de células precursoras hematopoyéticas (HSCT).

Según un análisis de los factores de riesgo potenciales, los pacientes adultos que recibieron Mylotarg® como monoterapia, ya sea antes o después de un HSCT, y los pacientes con deterioro hepático moderado o severo tienen mayor riesgo de presentar EVO/SOS.

Se ha informado muerte por insuficiencia hepática y por EVO/SOS en pacientes que recibieron Mylotarg®. Debido al riesgo de EVO/SOS, monitoree con atención para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, que pueden incluir aumentos en alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina total y fosfatasa alcalina, que se deben monitorear antes de administrar cada dosis de Mylotarg®, hepatomegalia (puede ser dolorosa), rápido aumento de peso y ascitis. Es posible que monitorear solamente la bilirrubina total no permita identificar a todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En cuanto a pacientes que presentan resultados anormales en pruebas hepáticas y pacientes que prosiguen con HSCT, se recomienda monitorear con mayor frecuencia para detectar signos clínicos y síntomas de hepatotoxicidad. Se recomienda monitorear con atención durante el periodo posterior al HSCT, según sea apropiado. No se encontró una relación definitiva entre EVO/SOS y el tiempo de HSCT en relación con mayores dosis de monoterapia con Mylotarg®; sin embargo, en el estudio ALFA-0701 se recomendó un intervalo de 2 meses entre la última dosis de Mylotarg® y el HSCT.

En el manejo terapéutico de signos y síntomas de toxicidad hepática se puede exigir la interrupción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Mylotarg®. En pacientes que sufren EVO/SOS, interrumpa la administración de Mylotarg® y provea un tratamiento acorde a la práctica médica habitual.

Reacciones Relacionadas con la Infusión (Incluida Anafilaxia)

En estudios clínicos con Mylotarg® se informaron reacciones relacionadas con la infusión, incluida anafilaxia. En el contexto poscomercialización se han informado reacciones mortales a la infusión. Los signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión pueden incluir fiebre y escalofríos y, con menor frecuencia, hipotensión, taquicardia y síntomas respiratorios, que pueden darse durante las primeras 24 horas posteriores a la administración. Realice la infusión de Mylotarg® con el cuidadoso monitoreo de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la temperatura.

Se recomienda la medicación previa con un corticosteroide, antihistamínico y acetaminofen (o paracetamol) 1 hora antes de la dosificación con Mylotarg®. Interrumpa la infusión de inmediato si los pacientes presentan evidencia de reacciones severas, en especial disnea, broncoespasmo o hipertensión de significancia clínica. Se debe monitorear a los pacientes hasta que los signos y síntomas se resuelvan por completo. Es altamente recomendada la interrupción del tratamiento con Mylotarg® si los pacientes presentan signos o síntomas de anafilaxia, incluidos síntomas respiratorios severos o hipertensión de significancia clínica.

Mielosupresión

En estudios clínicos con Mylotarg® se informaron neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucemia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos potencialmente mortales o mortales. Las complicaciones asociadas con neutropenia y trombocitopenia pueden incluir

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

infecciones y eventos de sangrado/hemorragia, respectivamente. Se informaron infecciones y eventos de sangrado/hemorragia, algunos potencialmente mortales o mortales.

Monitoree los hemogramas antes de cada dosis de Mylotarg® y monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección, sangrado/hemorragia u otros efectos de mielosupresión durante el tratamiento con Mylotarg®. Se indican pruebas de vigilancia clínica y de laboratorio de rutina durante y después del tratamiento con Mylotarg®.

Es posible que el manejo terapéutico de los pacientes con infecciones, sangrado/hemorragias u otros efectos de mielosupresión severos, incluidas la neutropenia o la trombocitopenia persistente severas, requieran del retraso en la administración de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento con Mylotarg®.

Síndrome de Lisis Tumoral (TLS)

En estudios clínicos con Mylotarg®, se informó SLT. En el contexto poscomercialización, se han presentado informes mortales de SLT complicada por insuficiencia renal severa. En pacientes con LMA hiperleucocítica, se debe tener en cuenta la leucorreducción con hidroxiurea o leucaféresis para disminuir el recuento de GB periféricos hasta por <30.000/mm³ antes de administrar Mylotarg® a fin de reducir el riesgo de inducir un SLT.

Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de TLS y tratarlos de acuerdo con la práctica médica estándar. Se deben tomar medidas adecuadas para prevenir la aparición de hiperuricemia relacionada con lisis tumoral, como hidratación, administración de antihiperuricémicos (p. ej., alopurinol) u otros agentes para tratar la hiperuricemia (p. ej., rasburicasa).

Administración en LMA con Citogenética de Riesgo Adverso

Se ha mostrado la eficacia de Mylotarg® en pacientes con LMA con citogenética de riesgo favorable e intermedio, con incertidumbre en cuanto al efecto en pacientes con citogenética adversa. En cuanto a pacientes tratados con Mylotarg® en combinación con DNR y AraC para LMA de novo recién diagnosticada, cuando se disponga de los resultados del análisis de citogenética, examine si el posible beneficio de continuar el tratamiento con Mylotarg® supera los riesgos para cada paciente.

Reacciones adversas:
Resumen del Perfil de Seguridad

Tratamiento Combinado en LMA No Tratada Previamente

El perfil de seguridad general de Mylotarg® se basa en datos de pacientes con leucemia mieloide aguda provenientes del estudio de tratamiento combinado ALFA-0701, estudios de monoterapia y la experiencia post-comercialización. En el estudio de tratamiento combinado, los datos de seguridad sobre eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET) seleccionados, considerados más importantes para entender el perfil de seguridad de Mylotarg®, comprendieron hemorragias de todos los grados, EVO de todos los grados e infecciones severas. Se determinó que todos estos EAET eran reacciones adversas al medicamento. La información sobre reacciones adversas al medicamento, de estudios de monoterapia, se presentan en la Tabla 5 para brindar una caracterización completa de las reacciones adversas.

En el estudio de tratamiento combinado ALFA-0701, las reacciones adversas serias con importancia clínica fueron hepatotoxicidad, incluidos EVO/SOS (3,8%), hemorragia (9,9%), infección severa (41,2%) y SLT (1,5%). En estudios de monoterapia, las reacciones adversas serias de importancia clínica también incluyeron reacciones relacionadas con la infusión (2,5%), trombocitopenia (21,7%) y neutropenia (34,3%).

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas más frecuentes (>30%), en el estudio de tratamiento combinado, fueron hemorragia e infección. En estudios de monoterapia, las reacciones adversas más frecuentes (>30%) incluyeron pirexia, náuseas, infección, escalofríos, hemorragia, vómitos, trombocitopenia, fatiga, dolor de cabeza, estomatitis, diarrea, dolor abdominal y neutropenia.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥1%) que conllevaron la interrupción permanente en el estudio de tratamiento combinado fueron trombocitopenia, EVO, hemorragia e infección. Las reacciones adversas más frecuentes (≥1%) que conllevaron la interrupción permanente en los estudios de monoterapia fueron infección, hemorragia, insuficiencia multiorgánica y EVO.

Lista Tabulada de Reacciones Adversas

En las Tablas 4 y 5 se muestran las reacciones adversas informadas en pacientes con LMA de novo no tratada previamente que recibieron Mylotarg® en un estudio de combinación, y en pacientes con LMA que recibieron Mylotarg® en estudios de monoterapia, respectivamente.

Las reacciones adversas al medicamento se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas (SOC). Dentro de cada SOC, se presentan las reacciones adversas al medicamento por orden de gravedad decreciente.

Tabla 4. Reacciones Adversas al Medicamento Seleccionadas** Recopiladas durante una Revisión Retrospectiva de Eventos Predefinidos Informados en Pacientes con LMA De Novo No Tratada Previamente que Recibían Mylotarg® (Tratamiento Combinado ALFA-0701)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Infección ^{*.a}
Trastornos vasculares	Hemorragia ^{*.b}
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad hepática venooclusiva [*]

*Incluye desenlace mortal.
**Se recopilaron solo datos de seguridad seleccionados en este estudio de AML recién diagnosticada.

Abreviaturas: LMA= leucemia mieloide aguda

- a. La infección incluye cualquier término preferido informado para el tratamiento con gemtuzumab ozogamicina obtenidos de la clasificación por órganos y sistemas, Infecciones e infestaciones del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 18.0, e incluye eventos mortales.
- b. Hemorragia incluye cualquier término preferido informado para el tratamiento con gemtuzumab ozogamicina obtenidos de la consulta normalizada del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 18.0 (específica), para los términos de Hemorragia (con exclusión de los términos de laboratorio).

Tabla 5. Reacciones Adversas al Medicamento en Pacientes que Recibían Mylotarg® en Estudios de Monoterapia.**

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Infecciones e infestaciones	Infección ^{*.a}
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Pancitopenia ^b Trombocitopenia ^c Neutropenia ^d Anemia ^e Leucopenia ^f Linfopenia ^g
Trastornos del sistema inmune	Reacción relacionada con la infusión ^h
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral Hiperglucemia ⁱ Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza
Trastornos cardiacos	Taquicardia ^j
Trastornos vasculares	Hemorragia ^{*,k} Hipotensión ^l Hipertensión ^m
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea ⁿ
Trastornos gastrointestinales	Ascitis Vómitos Diarrea Dolor abdominal ^o Náuseas Estomatitis ^p Dispepsia Esofagitis Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Enfermedad hepática venooclusiva ^{*,q}

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 5. Reacciones Adversas al Medicamento en Pacientes que Recibían Mylotarg® en Estudios de Monoterapia.**

	Insuficiencia hepática* [#] Síndrome de Budd-Chiari [#] Hepatomegalia Aumento de las transaminasas ^r Hiperbilirrubinemia ^s Ictericia Función hepática anormal ^t Aumento de la glutamiltransferasa gamma
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^u Eritema ^v Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Insuficiencia multiorgánica* Pirexia ^w Edema ^x Fatiga ^y Escalofríos
Pruebas complementarias	Aumento de lactato deshidrogenasa en sangre Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre



Abreviaturas: LMA= leucemia mieloide aguda; TP= término preferente.

*Incluye desenlace mortal.

#Único caso

**Mylotarg® en el tratamiento de LMA recidivante (9 mg/m²) (Estudios 201, 202, 203).

- a. La infección incluye cualquier término preferido informado para el tratamiento con gentuzumab ozogamicina obtenidos de la clasificación por órganos y sistemas, Infecciones e infestaciones del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 18.0, e incluye eventos mortales.
- b. Pancitopenia incluye los siguientes TP informados: Pancitopenia y Síndrome de falla medular.
- c. Trombocitopenia incluye los siguientes TP informados: Disminución del recuento de plaquetas y Trombocitopenia.
- d. Neutropenia incluye los siguientes TP informados: Neutropenia, Granulocitopenia y Disminución del recuento de neutrófilos.
- e. Anemia incluye los siguientes TP informados: anemia y disminución de la hemoglobina.
- f. Leucopenia incluye los siguientes TP informados: Leucopenia y Disminución del recuento de glóbulos blancos.
- g. Linfopenia incluye los siguientes TP informados: Linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.
- h. Reacción relacionada con la infusión incluye los siguientes TP informados: Reacción relacionada con la infusión, Urticaria, Hipersensibilidad, Broncoespasmo, Hipersensibilidad al medicamento y Urticaria en el lugar de la inyección[#].
- i. Hiperglucemia incluye los siguientes TP informados: Hiperglucemia y Aumento de la glucosa en la sangre[#].
- j. Taquicardia incluye los siguientes TP informados: Taquicardia, Taquicardia sinusal, Aumento de frecuencia cardíaca[#] y Taquicardia supraventricular[#].
- k. Hemorragia incluye cualquier término preferente informado para el tratamiento con gentuzumab ozogamicina obtenidos de la consulta normalizada del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 18.0 (específica), para los términos de Hemorragia (con exclusión de los términos de laboratorio).
- l. Hipotensión incluye los siguientes TP informados: Hipotensión y Disminución de la presión arterial[#].
- m. Hipertensión incluye los siguientes TP informados: Hipertensión y Aumento de la presión arterial.
- n. Disnea incluye los siguientes TP informados: Disnea y Disnea de esfuerzo.
- o. Dolor abdominal incluye los siguientes TP informados: Dolor abdominal, Dolor en la zona inferior del abdomen, Dolor en la zona superior del abdomen, Dolor a la palpación abdominal, Abdomen sensible al tacto.
- p. Estomatitis incluye los siguientes TP informados: Inflamación de la mucosa, Dolor orofaríngeo, Estomatitis, Ulceración en la boca, Dolor oral, Formación de ampollas en mucosa bucal, Estomatitis aftosa, Ulceración en la lengua, Glosodinia, Eritema en la mucosa bucal, Glositis[#] y Formación de ampollas orofaríngeas[#].
- q. Enfermedad hepática venooclusiva incluye los siguientes TP informados: Enfermedad venooclusiva y Enfermedad hepática venooclusiva^{*#}.
- r. Aumento de transaminasas incluye los siguientes TP informados: Aumento de transaminasas, Lesión hepatocelular, Aumento de alanina aminotransferasa, Aumento de aspartato aminotransferasa y Aumento de enzimas hepáticas.
- s. Hiperbilirrubinemia incluye los siguientes TP informados: Aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
- t. Función hepática anormal incluye los siguientes TP informados: Prueba de función hepática anormal y Función hepática anormal.
- u. Erupción incluye los siguientes TP informados: Erupción, Dermatitis[#], Dermatitis alérgica[#], Dermatitis bullosa, Dermatitis de contacto, Dermatitis exfoliativa[#], Erupción por

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- medicamento, Prurito alérgico[#], Erupción eritematosa[#], Erupción macular[#], Erupción maculopapular, Erupción papular, Erupción prurítica y Erupción vesicular[#].
- v. Eritema incluye los siguientes TP informados: Eritema en el lugar del catéter, Eritema y Eritema en el lugar de la infusión[#].
 - w. Pirexia incluye los siguientes TP informados: Pirexia, Aumento de la temperatura corporal e Hipertermia.
 - x. Edema incluye los siguientes TP informados: Edema, Edema facial, Edema periférico, Inflamación del rostro, Edema generalizado y Edema periorbital.
 - y. Fatiga incluye los siguientes TP informados: Fatiga, Astenia, Letargia y Malestar.

Monoterapia en LMA Recién Diagnosticada

La evaluación de seguridad de Mylotarg® (6 mg/m² luego 3 mg/m², con 7 días entre las dosis), como monoterapia, se basa en un ensayo aleatorizado y abierto de Fase 3 de Mylotarg® (N= 118) frente al mejor cuidado sintomático (BSC) (N= 119) en pacientes con LMA no tratada previamente elegibles para recibir quimioterapia intensiva en el Estudio AML-19 (consulte la Sección 5.1, LMA Recién Diagnosticada).

La incidencia general de reacciones adversas de cualquier grado en el AML-19 fue del 87% en el grupo con Mylotarg® y del 90% en el grupo con BSC. La incidencia de reacciones adversas ≥ Grado 3 fue del 61% en el grupo con Mylotarg® y del 68% en el grupo con BSC. Se informó muerte por cualquier evento adverso en 19 (17%) en el grupo con Mylotarg® y en 23 (20%) en el grupo con BSC.

Tabla 6. Reacciones Adversas Seleccionadas en AML-19

	Mylotarg® N= 111		Mejor Cuidado Sintomatico N= 114	
	Cualquier Grado	Grado ≥3	Cualquier Grado	Grado ≥3
Hígado	57 (51%)	8 (7%)	52 (46%)	7 (6%)
Fatiga	51 (46%)	13 (12%)	69 (61%)	24 (21%)
Infección	49 (44%)	39 (35%)	48 (42%)	39 (34%)
Cardiaco	31 (28%)	7 (6%)	37 (33%)	16 (14%)
Sangrado	28 (25%)	14 (13%)	34 (30%)	14 (12%)
Neutropenia febril	20 (18%)	20 (18%)	27 (24%)	27 (24%)
Metabólico	18 (16%)	4 (4%)	17 (15%)	7 (6%)
Renal	7 (6%)	4	9 (8%)	5

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

	Mylotarg® N= 111		Mejor Cuidado Sintomatico N= 114	
	Cualquier Grado	Grado ≥3	Cualquier Grado	Grado ≥3
		(4%)		(4%)

Monoterapia en LMA Recidivante o Resistente al Tratamiento

Las reacciones adversas descritas en esta sección reflejan la exposición a Mylotarg® 3 mg/m² los Días 1, 4 y 7 como monoterapia en 57 pacientes con AML recidivante tratados con MyloFrance-1 (consulte la Sección 5.1). Los 57 (100%) pacientes recibieron las 3 dosis programadas de Mylotarg®.

Durante el tratamiento, los EAET de Grado 3 que se dieron en más del 1% de los pacientes incluyeron sepsis (32%), fiebre (16%), erupción (11%), neumonía (7%), sangrado (7%), mucositis (4%), dolor (4%), diarrea (2%), dolor de cabeza (2%), taquicardia (2%) y edema pulmonar (2%). No se observó toxicidad de Grado 4. Los EAET de cualquier grado que se dieron en más del 15% de los pacientes incluyeron fiebre (79%), infección (42%), aumento de AST (40%), sangrado (23%), náuseas y vómitos (21%), estreñimiento (21%), mucositis (21%), dolor de cabeza (19%), aumento de ALT (16%) y erupción (16%). No se produjeron muertes infecciosas. 4 (7%) pacientes presentaron hiperbilirrubinemia de Grado 1 o 2. No hubo episodios de EVO. Siete pacientes recibieron HSCT después del tratamiento con Mylotarg®. Tres pacientes recibieron un trasplante de médula ósea (BMT) alogénico y 4 recibieron tratamiento con BMT autólogo. Ningún paciente presentó EVO después de HSCT.

Experiencia Poscomercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas al medicamento durante la administración de Mylotarg® posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no siempre es posible calcular de manera confiable la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos gastrointestinales: Colitis neutropénica*

Infecciones e infestaciones: infecciones pulmonares por hongos, incluidas Micosis pulmonar y Neumonía por Pneumocystis jirovecii*, e infecciones bacterianas, incluida infección por Stenotrophomonas.

Trastornos renales y urinarios: Cistitis hemorrágica

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonía intersticial

*Incluye eventos mortales.



Descripción de Reacciones Adversas al Medicamento Seleccionadas

Hepatotoxicidad, Incluida EVO/SOS Hepáticos

En el estudio de tratamiento combinado en pacientes con AML de novo no tratada previamente, que recibieron dosis fraccionadas de Mylotarg® en combinación con quimioterapia (N= 131), se informó hepatotoxicidad, incluidos eventos de EVO/SOS hepáticos potencialmente mortales y, a veces, mortales. Cinco (3,7%) pacientes sufrieron hepatotoxicidad con desenlace mortal en el estudio de tratamiento combinado.

En el estudio de tratamiento combinado (N= 131), se informaron eventos de EVO en 6 (4,6%) pacientes durante o después del tratamiento, 2 (1,5%) fueron mortales. Cinco (3,8%) de estos eventos de EVO se dieron en el plazo de 28 días de la última dosis de Mylotarg®. Un evento de EVO se dio más de 28 días después de la última dosis de Mylotarg®, y 1 de estos se dio pocos días después de haber comenzado un régimen de acondicionamiento para HSCT. El tiempo mediano desde la última dosis de Mylotarg® hasta la aparición de EVO fue de 9 días (rango: 2-298 días). También se informó en 2 pacientes que recibían Mylotarg® como tratamiento de seguimiento después de una recaída de LMA posterior a la quimioterapia en el grupo de control del estudio de tratamiento combinado. Ambos pacientes sufrieron de EVO más de 28 días después de la última dosis de Mylotarg®. Uno de estos presentó EVO 25 días después del HSCT subsiguiente.

En MyloFrance-1 (Mylotarg® 3 mg/m² los Días 1, 4 y 7), no se informaron eventos de EVO en ninguno de los 57 pacientes durante o después del tratamiento, o después de HSCT posterior a la finalización del tratamiento con Mylotarg®.

Según un análisis de los factores de riesgo teórico, los pacientes adultos que recibieron Mylotarg® como monoterapia, los pacientes que habían recibido un HSCT antes de exponerse a gentuzumab ozogamicina fueron 2,6 veces más propensos (IC del 95%: 1,448; 4,769) a presentar EVO que los pacientes sin HSCT antes del tratamiento con gentuzumab ozogamicina; los pacientes que habían recibido un HSCT después del tratamiento con gentuzumab ozogamicina fueron 2,9 veces más propensos (IC del 95%: 1,502; 5,636) a presentar EVO que los pacientes sin HSCT después del tratamiento con gentuzumab ozogamicina; y los pacientes con deterioro hepático moderado/severo en el periodo inicial fueron 8,7 veces más propensos (IC del 95%: 1,879; 39,862) a presentar EVO que los pacientes sin deterioro hepático moderado/severo en el periodo inicial.

Se debe monitorear a los pacientes para comprobar la hepatotoxicidad según lo recomendado en la Sección 4.4. En el manejo terapéutico de los signos y síntomas de toxicidad hepática puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con Mylotarg®.

Mielosupresión

En el estudio de tratamiento combinado en pacientes con LMA de novo no tratada previamente, que recibieron dosis fragmentadas de Mylotarg® en combinación con quimioterapia, se observaron disminuciones de Grado 3/4 en leucocitos, neutrófilos y plaquetas en 131 (100%), 124 (96,1%) y 131 (100%) pacientes, respectivamente.

Durante la fase de inducción, en 109 (83,2%) y 99 (75,6%) pacientes se habían repuesto las plaquetas hasta recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. Los tiempos medianos hasta la reposición de plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fueron 34 y 35 días, respectivamente. Durante la fase de consolidación 1, en 92 (94,8%) y 71 (73,2%) pacientes se habían repuesto las plaquetas hasta recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. Los tiempos medianos hasta la reposición de plaquetas a recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³ fueron 32 y 35 días, respectivamente. Durante la fase de consolidación 2, en 80 (97,6%) y 70 (85,4%) pacientes se habían repuesto las plaquetas hasta recuentos de 50.000/mm³ y 100.000/mm³, respectivamente. Los tiempos

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medianos hasta la reposición de plaquetas a recuentos de $50.000/\text{mm}^3$ y $100.000/\text{mm}^3$ fueron 36,5 y 43 días, respectivamente.

Del total del pacientes, 22 (20,4%) presentaron trombocitopenia con recuentos plaquetarios de $<50.000/\text{mm}^3$ con persistencia de 45 días después de iniciar el tratamiento para pacientes con respuesta (RC y remisión completa con reposición plaquetaria incompleta [CRp]). La cantidad de pacientes con trombocitopenia persistente se mantuvo similar entre los ciclos de tratamiento (8 [7,4%] pacientes en la fase de inducción, 8 [8,5%] en la fase de consolidación 1 y 10 [13,2%] en la fase de consolidación 2).

Durante la fase de inducción, 121 (92,4%) y 118 (90,1%) pacientes presentaron una reposición de neutrófilos documentada hasta un ANC de $500/\text{mm}^3$ y $1000/\text{mm}^3$, respectivamente. El tiempo mediano de la reposición de neutrófilos hasta el ANC de $500/\text{mm}^3$ y $1000/\text{mm}^3$ fue de 25 días. En la primera fase de consolidación del tratamiento 94 (96,9%) pacientes presentaron una reposición de neutrófilos hasta recuentos de $500/\text{mm}^3$ y 91 (94%) pacientes presentaron una reposición hasta recuentos de $1000/\text{mm}^3$. Los tiempos medianos de la reposición de neutrófilos hasta ANC de $500/\text{mm}^3$ y $1000/\text{mm}^3$ fueron de 21 y 25 días, respectivamente. En la segunda fase de consolidación 80 (97,6%) pacientes presentaron una reposición de neutrófilos hasta recuentos de $500/\text{mm}^3$ y 79 (96,3%) pacientes presentaron una reposición hasta recuentos de $1000/\text{mm}^3$. Los tiempos medianos de la reposición de neutrófilos hasta ANC de $500/\text{mm}^3$ y $1000/\text{mm}^3$ fueron de 22 y 27 días, respectivamente.

En el estudio de tratamiento de combinación, en pacientes con LMA de novo tratados con dosis fraccionadas de Mylotarg®, en combinación con quimioterapia (N= 131), 102 (77,9%) pacientes presentaron infecciones severas por cualquier causa (Grado ≥ 3). Se informó muerte por choque séptico, relacionada con el tratamiento, en 1 (0,8%) paciente.

En el estudio AML-19 (monoterapia con Mylotarg® 6 mg/m^2 el Día 1 y 3 mg/m^2 el Día 8), se informaron infecciones de todos los grados en especial Grado 3 o mayor en 49/111 (44%) y 39/111 (35%) pacientes, respectivamente. En MyloFrance-1 (monoterapia con Mylotarg® 3 mg/m^2), se informaron sepsis y neumonía Grado 3 en el 32% y 7% de los pacientes, respectivamente. Ningún paciente presentó infecciones Grado 4.

En el estudio de tratamiento combinado (N= 131), se informaron eventos de sangrado/hemorragia de todos los grados y Grado 3/4 en 118 (90,1%) y 27 (20,6%) pacientes, respectivamente. Los eventos de sangrado/hemorragia Grado 3 más frecuentes fueron epistaxis (1,5%), hemoptisis (3,1%) y hematuria (2,3%). Se informaron eventos de sangrado/hemorragia Grado 4 en 4 (3,1%) pacientes (hemorragia gastrointestinal, hemorragia y hemorragia alveolar pulmonar [2 pacientes]). Se informaron eventos de sangrado/hemorragia mortales en 3 (2,3%) pacientes (hematoma cerebral, hematoma intracraneal y hematoma subdural).

En el estudio AML-19 (monoterapia con Mylotarg® 6 mg/m^2 el Día 1 y 3 mg/m^2 el Día 8), se informó sangrado de todos los grados y de Grado 3 o mayor en 28/111 (25%) y 14/111 (13%) pacientes, respectivamente. 1/111 (1%) paciente sufrió sangrado mortal. En MyloFrance-1 (monoterapia con Mylotarg® 3 mg/m^2), se informó sangrado de Grado 3 en 4/57 (7%) pacientes, pero ninguno presentó hemorragia de Grado 4.

Es posible que el manejo terapéutico de los pacientes con infecciones, sangrado/hemorragias u otros efectos de mielosupresión severos, incluidas la neutropenia o la trombocitopenia persistente severas, requieran del retraso en la administración de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento con Mylotarg®.

Inmunogenicidad

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de la inmunogenicidad.

En estudios clínicos de Mylotarg® en pacientes con LMA recidivante o resistente al tratamiento, se evaluó la inmunogenicidad de Mylotarg® con 2 ensayos inmunoabsorbentes enlazados a enzimas (ELISA).

Los pacientes en ensayos de Fase 2 no generaron anticuerpos antimedicamento (ADA por sus siglas en inglés), y solo 2 pacientes en el ensayo de Fase 1 generaron anticuerpos contra el complejo enlazador a caliqueamicina, 1 de los cuales presentaba concentraciones plasmáticas reducidas de hP67.6. En general, la tasa de incidencia de generación de ADA, después del tratamiento con Mylotarg®, fue de <1% en los 4 estudios clínicos con datos de ADA. No se pueden sacar conclusiones definitivas entre la presencia de anticuerpos y el posible efecto sobre la eficacia y seguridad debido a la cantidad limitada de pacientes con anticuerpos antimedicamento positivos.

La detección de ADA depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Es posible que la incidencia de la positividad del anticuerpo esté influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, las concentraciones del medicamento circulante, el manejo de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, es desorientador comparar la incidencia de anticuerpos contra Mylotarg® con la incidencia de anticuerpos contra otros medicamentos.

Interacciones:

No se realizaron estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas con Mylotarg®.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se recomienda medicación previa con corticosteroides, antihistamínicos y acetaminofen (o paracetamol) 1 hora antes de la dosificación con Mylotarg® para ayudar a aliviar los síntomas relacionados con la infusión.

Se deben tomar medidas adecuadas para prevenir la hiperuricemia relacionada al síndrome de lisis tumoral como hidratación, administración de antihiperuricémicos u otros agentes para tratar la hiperuricemia.

A los pacientes con hiperleucocitosis (recuento de leucocitos de $>30.000/\text{mm}^3$), se recomienda la citorreducción antes de administrar Mylotarg® (consulte la Tabla 2).

Mylotarg® se debe reconstituir y diluir antes de administrar.

Posología.

LMA positivo para CD33 de novo recién diagnosticado (régimen combinado)

Un ciclo de tratamiento con Mylotarg® en tratamiento combinado para adultos con LMA CD33 positiva recién diagnosticada o de novo comprende 1 ciclo de inducción y 2 ciclos de consolidación.

Inducción.

La dosis recomendada de Mylotarg® es de $3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$ (hasta un máximo de 5 mg por vial) por infusión en un periodo de 2 horas los Días 1, 4 y 7, en combinación con DNR $60 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ por infusión durante 30 minutos el Día 1 al 3 y AraC $200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ por infusión continua el Día 1 al 7.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Mylotarg® no se debe administrar durante el segundo tratamiento de inducción.

Consolidación.

En cuanto a pacientes que presentan una remisión completa (RC) después de la inducción, definida como menos del 5% de blastocitos en un médula ósea normocelular y un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) de más de $1,0 \times 10^9$ células/L con un recuento plaquetario de 100×10^9 /L o más en la sangre periférica en ausencia de transfusión, se recomiendan hasta 2 ciclos de consolidación de DNR intravenosa (60 mg/m² por 1 día [primer ciclo] o 2 días [segundo ciclo]), en combinación con AraC intravenosa (1000 mg/m² por 12 horas por infusión durante 2 horas el Día 1 al 4) con Mylotarg® intravenoso (3 mg/m²/dosis por infusión durante 2 horas hasta una dosis máxima de 5 mg por vial el Día 1). En la Tabla 1 se muestran los regímenes posológicos para Mylotarg® en combinación con quimioterapia.

Tabla 1. Regímenes Posológicos para Mylotarg® en Combinación con Quimioterapia.

Ciclo de Tratamiento	Mylotarg®	Daunorubicina	Citarabina
Inducción ^a	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) los Días 1, 4 y 7	60 mg/m ² /día los Días 1-3	200 mg/m ² /día los Días 1-7
Segunda inducción (si es necesaria)	Mylotarg® no se debe administrar durante la segunda inducción.		
Ciclo de consolidación 1 ^{a,b}	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) el Día 1	60 mg/m ² /día el Día 1	1 g/m ² /cada 12 horas los Días 1-4
Ciclo de consolidación 2 ^{a,b}	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) el Día 1	60 mg/m ² /día los Días 1-2	1 g/m ² /cada 12 horas los Días 1-4

^a. Consulte las Tablas 2 y 3 para obtener información sobre alteraciones en las dosis.

^b. Para pacientes que presentan una remisión completa después de la inducción.

LMA Positiva para CD33 Recién Diagnosticada (Régimen de Agente Único).

Un ciclo de tratamiento de Mylotarg® como único agente para adultos con LMA recién diagnosticada comprende 1 ciclo de inducción y hasta 8 ciclos de tratamiento de continuación.

Para el ciclo de inducción, la dosis recomendada de Mylotarg® es 6 mg/m² (no limitada a un vial de 5 mg) como agente único el Día 1 y 3 mg/m² (no limitado a un vial de 5 mg) el Día 8.

Para el ciclo de continuación, la dosis recomendada de Mylotarg® es 2 mg/m² (no limitada a un vial de 5 mg) como agente único el Día 1 cada 4 semanas.

LMA Positiva para CD33 Recidivante o Resistente al Tratamiento (Régimen de Agente Único)

La dosis recomendada de Mylotarg® como agente único, para el tratamiento de la LMA recidivante o resistente al tratamiento, es 3 mg/m² (hasta un vial de 5 mg) los Días 1, 4 y 7. El tratamiento, en el marco de una recaída o leucemia resistente al tratamiento, comprende un ciclo único de Mylotarg®.

Modificación de la Dosis y Cronograma

Modificación del Cronograma para Hiperleucocitosis

En pacientes con LMA hiperleucocítica (recuento de leucocitos de >30.000/mm³) se recomienda la citorreducción, ya sea con leucaféresis, hidroxiurea oral (LMA recidivante y no tratada previamente) o AraC con o sin hidroxiurea (LMA no tratada previamente) para reducir el recuento de glóbulos blancos (GB) periféricos 48 horas antes de administrar Mylotarg®.

Si se administra AraC para la leucorreducción con o sin hidroxiurea en pacientes con AML hiperleucocítica de novo no tratada previamente que reciben Mylotarg® en tratamiento combinado, aplique el siguiente cronograma modificado (Tabla 2):

Tabla 2. Modificación del Cronograma para el Tratamiento de la Hiperleucocitosis con Citarabina

Ciclo de Tratamiento	Mylotarg®	Daunorubicina	Citarabina	Hidroxiurea
Inducción ^a	3 mg/m ² /dosis (hasta un máximo de 5 mg/dosis) los Días 3, 6 y 9	60 mg/m ² /día los Días 3-5	200 mg/m ² /día los Días 1-7	Día 1 (según la práctica médica habitual)

^a Consulte la Tabla 3 para obtener información sobre modificaciones a las dosis.

Modificaciones a las Dosis en caso de Reacciones Adversas

Se recomienda modificar la dosis de Mylotarg® según la seguridad y tolerabilidad del individuo. El manejo terapéutico de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones de la dosificación o la interrupción permanente del tratamiento con Mylotarg®.

En la Tabla 3 se muestran los lineamientos para la modificación de la dosis en el caso de toxicidades hematológicas y no hematológicas.

Tabla 3. Modificaciones de la Dosis por Toxicidades Hematológicas y No Hematológicas

Toxicidades Hematológicas y No Hematológicas	Acción Recomendada
Pacientes que reciben Mylotarg® en tratamiento combinado	
Trombocitopenia persistente	Si el recuento plaquetario no se repone a $\geq 100.000\text{ mm}^3$ en el plazo de 14 días después de la fecha de inicio programada del ciclo de consolidación (14 días después de la recuperación hematológica luego del ciclo anterior), interrumpa el tratamiento con Mylotarg® (no administre Mylotarg® en los ciclos de consolidación).
Neutropenia persistente	Si el recuento de neutrófilos no se repone a más de 500 mm^3 en el plazo de 14 días después de la fecha de inicio programada del ciclo de consolidación (14 días después de la recuperación hematológica luego del ciclo anterior), interrumpa el tratamiento con Mylotarg® (no administre Mylotarg® en los ciclos de consolidación).
Pacientes que reciben Mylotarg® (monoterapia o tratamiento combinado)	
EVO/SOS	Interrumpa el tratamiento con Mylotarg® (consulte la Sección 4.4).
Bilirrubina total mayor que $2 \times \text{LSN}$ o AST y/o ALT mayor que $2,5 \times \text{LSN}$	- Retrase el tratamiento con Mylotarg® hasta que la bilirrubina total se reponga a menor o igual que $2 \times \text{LSN}$ y AST y ALT a menor o igual que $2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis. - Omita la dosis programada si se retrasa más de 2 días entre las infusiones secuenciales.
Reacciones relacionadas con la infusión	- Interrumpa la infusión y prosiga con el manejo terapéutico adecuado según la severidad de los síntomas. Se debe monitorear a los pacientes hasta que los signos y síntomas se resuelvan por completo y se pueda reanudar la infusión. - Tenga en consideración la interrupción permanente del tratamiento si se detectan reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales (consulte la Sección 4.4).
Otras toxicidades no hematológicas severas o potencialmente mortales	- Retrase el tratamiento con Mylotarg® hasta que la severidad vuelva a un nivel leve o inferior. - Considere omitir la dosis programada si se retrasa más de 2 días entre las infusiones secuenciales.

Abreviaturas: ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa; SOS= síndrome de obstrucción sinusoidal; EVO= enfermedad venooclusiva; LSN= límite superior normal.

Poblaciones Especiales.
Administración en Pacientes con Deterioro Hepático.

En pacientes con deterioro hepático leve o moderado no se requiere ajustar la dosis de

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Mylotarg®. No se ha estudiado Mylotarg® en pacientes con deterioro hepático severo.

Administración en Pacientes con Deterioro Renal.

En pacientes con deterioro renal leve o moderado no se requiere ajustar la dosis de Mylotarg®. No se ha estudiado Mylotarg® en pacientes con deterioro renal severo.

Pacientes Adultos Mayores.

En pacientes ancianos (≥ 65 años) no es necesario ajustar la dosis de Mylotarg®.

Población Pediátrica.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Mylotarg® en combinación con quimioterapia en la población pediátrica (< 15 años) con LMA recién diagnosticada.

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Mylotarg® en pacientes pediátricos (< 2 años) con AML recidivante o resistente al tratamiento.

Método de Administración.

Administre Mylotarg® por infusión intravenosa durante 2 horas con minucioso monitoreo, incluidos frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura. No administre Mylotarg® como bolo o dosis de choque por vía intravenosa.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS v.2.0_27Abr_2018_v1.0 allegado mediante radicado No. 20191123026

Información para prescribir CDS v.2.0_27Abr_2018_v1.0 allegado mediante radicado No. 20191123026

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe allegar datos de calidad de vida teniendo en cuenta la cantidad de eventos adversos presentados incluyendo serios.

Respecto a la indicación Leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada (tratamiento combinado), la Sala no encuentra justificada la inclusión de pacientes menores de 50 años por cuanto lo allegado corresponde a un estudio mayores de 50 años.

En cuanto a la indicación LMA recién diagnosticada (monoterapia) la Sala considera que los resultados de sobrevida global del estudio fase III EORTC-GIMEMA AML-19 evidencia un marginal beneficio de sobrevida global frente a la terapia paliativa, mientras que los eventos adversos tales como trastornos gastrointestinales, cardíacos, infecciones e infestaciones entre otros, superan los beneficios. Por tanto, se requieren estudios adicionales para esta indicación que evidencien un adecuado balance riesgo / beneficio además de la calidad de vida.



Así mismo, en cuanto a la LMA recidivante o resistente al tratamiento, se considera que los estudios son insuficientes y se limita a presentar un estudio fase I, lo que no permite establecer un balance riesgo / beneficio en el grupo etario propuesto.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisada la versión 1.0 del PGR se requiere que el usuario presente como farmacovigilancia activa, un estudio fase IV con el fin de realizar seguimiento a los riesgos presentados teniendo en cuenta la cantidad de eventos adversos en los estudios clínicos.

3.1.2.5 INCRELEX 10MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20154631
Radicado : 20181240647 / 20181264041 / 20191092160 / 20191108736 / 20191122567
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Cada mL contiene 10mg de Mecasermina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de larga duración de trastornos del crecimiento en niños y adolescentes (de 2 a 18 años) con un déficit primario grave del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (déficit primario de IGF).

El déficit primario de IGF grave viene definido por las siguientes características:

- Puntuación de Desviación Estándar (SDS) para la talla $\leq -3,0$
- Niveles basales de IGF 1 por debajo del percentil 2,5 para la edad y el sexo correspondientes
- Niveles suficientes de hormona del crecimiento (GH)
- Exclusión de formas secundarias de déficit de IGF 1 como la malnutrición, el hipotiroidismo o el tratamiento crónico a dosis farmacológicas de esteroides antiinflamatorios.

En el déficit primario de IGF-1 (IGFD, por sus siglas en inglés) grave se incluyen pacientes que presentan mutaciones en el receptor de la GH (GHR), en la vía de señalización activada por el GHR, y con anomalías en el gen del IGF 1. Como estos pacientes no presentan insuficiencia de GH, no es de esperar que respondan adecuadamente al tratamiento con GH exógena. En los casos que se considere necesario, como ayuda para el diagnóstico, el médico puede decidir realizar un test de generación de IGF-1.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Neoplasia activa o sospecha de la misma. El tratamiento debe suspenderse si aparece algún indicio de neoplasia.

Dado que Increlex contiene alcohol bencílico, no debe administrarse a neonatos o recién nacidos prematuros.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento con mecasermina es necesario corregir cualquier carencia nutricional o insuficiencia tiroidea.

Mecasermina no es un sustituto del tratamiento con GH.

Mecasermina no debe emplearse para estimular el crecimiento de pacientes con epífisis ya cerradas.

Mecasermina debe administrarse un poco antes o después de una comida o tentempié, ya que puede tener efectos hipoglucémicos similares a los de la insulina. Debe prestarse especial atención a niños pequeños, niños con antecedentes de hipoglucemia y niños con problemas para comer. Los pacientes deben evitar cualquier actividad de alto riesgo en las 2-3 horas siguientes a la administración de la dosis, especialmente al principio del tratamiento con mecasermina y hasta que se haya conseguido establecer una dosis bien tolerada de Increlex. Si una persona con hipoglucemia grave está inconsciente o no puede ingerir alimentos normalmente, puede necesitar una inyección de glucagón. Las personas con antecedentes de hipoglucemia grave deben tener siempre glucagón a mano. Al prescribirse por primera vez, el médico debe explicar a los padres cuáles son los signos, síntomas y tratamiento de la hipoglucemia, incluidas las inyecciones de glucagón.

En el caso de pacientes diabéticos, al usar este medicamento puede ser necesario reducir las dosis de insulina u otros medicamentos hipoglucemiantes.

Antes de empezar el tratamiento con mecasermina se recomienda realizar un ecocardiograma a todos los pacientes. También es conveniente hacer un ecocardiograma cuando el paciente termine el tratamiento. Si se observan anomalías en el ecocardiograma o el paciente presenta síntomas cardiovasculares, conviene realizar un seguimiento ecocardiográfico.

Con el uso de este medicamento se han notificado casos de hipertrofia del tejido linfático (p. ej., amigdalas) asociada con complicaciones tales como ronquidos, apnea del sueño y derrames crónicos del oído medio. Deben llevarse a cabo exploraciones de manera periódica así como cuando aparezcan síntomas clínicos para descartar posibles complicaciones o para iniciar un tratamiento adecuado.

Al igual que ocurre con la administración terapéutica de GH, en pacientes tratados con mecasermina se han notificado casos de hipertensión intracraneal (HI) con papiledema, cambios visuales, cefalea, náuseas y/o vómitos. Los signos y síntomas asociados con la hipertensión intracraneal remitieron tras la interrupción del tratamiento. Conviene hacer una funduscopia al comenzar el tratamiento con mecasermina, así como periódicamente durante el transcurso del mismo y cuando aparezcan síntomas clínicos.

En pacientes que experimentan un crecimiento rápido puede producirse epifisiólisis de la cabeza femoral (con la posibilidad de derivar en necrosis avascular) y/o progresión de la escoliosis. Durante el tratamiento con mecasermina conviene tener en cuenta estas patologías, así como otros síntomas y signos que se sabe que están asociados al tratamiento con GH en general. Debe valorarse a cualquier paciente que comience a cojear o se queje de dolor en la cadera o en la rodilla.

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de hipersensibilidad, urticaria, prurito y eritema en pacientes tratados con Increlex. Estos casos han sido tanto sistémicos como locales en el lugar de inyección. Se ha notificado un pequeño número de casos indicativos de anafilaxis que requirieron hospitalización. Debe informarse a los padres y a los pacientes de la posibilidad de que dichas reacciones aparezcan, y de que si se produce una reacción alérgica sistémica deben suspender el tratamiento y acudir rápidamente al médico.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Debe reconsiderarse el tratamiento si después de un año los pacientes continúan sin responder al mismo.

Las personas con reacciones alérgicas al IGF-1 inyectado, que presenten niveles elevados de IGF-1 en sangre después de la inyección o no respondan al tratamiento sin una causa justificada, pueden estar produciendo anticuerpos contra el IGF-1 inyectado. Esto puede ocurrir a través de la producción de IgE anti IGF-1, anticuerpos de sostenimiento o anticuerpos neutralizantes, respectivamente. En tales casos se debe considerar la prueba de determinación de anticuerpos.

Excipientes

Increlex contiene 9 mg/ml de alcohol bencílico como conservante.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones tóxicas y anafilactoides en lactantes y en niños de hasta 3 años de edad.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, lo que se considera esencialmente exento de sodio.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de reacciones adversas se han extraído de un total de 413 pacientes de ensayos clínicos con IGFD primario grave. Los datos también se recogieron a partir de la vigilancia post-comercialización.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente de los ensayos clínicos fueron cefalea (44%), hipoglucemia (28%), vómitos (26%), hipertrofia en el lugar de la inyección (17%), y otitis media (17%).

La hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal se produjo en 4 (0,96%) de los pacientes de los ensayos clínicos y aparecía en sujetos de 7-9 años no tratados previamente.

Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones en un total de aproximadamente 300 pacientes, en un 8% de pacientes se recibieron notificaciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. También hubo notificaciones de hipersensibilidad sistémica del uso post-comercialización, de los que algunos casos fueron indicativos de anafilaxis. También se recibieron notificaciones post-comercialización de reacciones alérgicas locales.

Algunos pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a mecasermina. No se observó ninguna atenuación del crecimiento como consecuencia del desarrollo de anticuerpos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 figuran las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) notificadas durante los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Durante la utilización postautorización de Increlex se han identificado otras reacciones adversas. Debido a que estas reacciones adversas se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia (no conocida).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes</u> : Hipertrofia del timo	
Trastornos del sistema inmune		<u>No conocida</u> : hipersensibilidad sistémica (anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema, disnea), reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección (prurito, urticaria)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> : Hipoglucemia <u>Frecuentes</u> : Crisis hipoglucémica hiperglucemia	
Trastornos psiquiátricos	<u>Poco frecuentes</u> : Depresión, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> : Cefalea <u>Frecuentes</u> : Convulsiones, mareo, temblor <u>Poco frecuentes</u> : hipertensión intracraneal benigna	
Trastornos oculares	<u>Frecuentes</u> : Papiledema	
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Muy frecuentes</u> : otitis media <u>Frecuentes</u> : Hipoacusia, otalgia, presencia de líquido en el oído medio	
Trastornos cardiacos	<u>Frecuentes</u> : Murmullo cardíaco, taquicardia <u>Poco frecuentes</u> : cardiomegalia, hipertrofia ventricular, insuficiencia mitral, insuficiencia tricuspídea	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Frecuentes</u> : Síndrome de apnea del sueño, hipertrofia adenoidea, hipertrofia amigdalar, ronquidos	

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> : Vómitos, dolor abdominal superior <u>Frecuentes</u> : dolor abdominal	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Frecuentes</u> : Hipertrofia cutánea, textura capilar anormal	<u>No conocida</u> : alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> : artralgia, dolor en extremidades <u>Frecuentes</u> : escoliosis, mialgia	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> : nevus melanocítico	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<u>Frecuentes</u> : Ginecomastia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> : Hipertrofia del lugar de inyección, hematoma en el lugar de la inyección <u>Frecuentes</u> : dolor en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, eritema en lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar de la inyección, irritación en el lugar de la inyección <u>Poco frecuentes</u> : erupción en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, lipohipertrofia	
Exploraciones complementarias	<u>Poco frecuentes</u> : aumento de peso	
Procedimientos médicos y quirúrgicos	<u>Frecuentes</u> : Inserción de tubo de timpanostomía	

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones observadas en los ensayos clínicos	Reacciones observadas en la poscomercialización
-------------------------------------	---	---

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad local/sistémica

Ensayo clínico

Durante los ensayos clínicos en otras indicaciones (en total aproximadamente 300 pacientes) el 8% de los pacientes notificaron reacciones de hipersensibilidad sistémica y/o local. Todos los casos fueron de gravedad leve o moderada y ninguno fue grave.

Notificaciones post-comercialización

La hipersensibilidad sistémica incluyó síntomas como anafilaxis, urticaria generalizada, angioedema y disnea. Los síntomas indicativos de anafilaxis incluyeron urticaria, angioedema y disnea. Algunos pacientes requirieron hospitalización. Tras la re-administración, los síntomas no vuelven a reproducirse en todos los pacientes. También hubo notificaciones de reacciones alérgicas locales en el lugar de la inyección. Típicamente fueron prurito y urticaria.

Hipoglucemia

De los 115 (28%) sujetos con uno o más episodios de hipoglucemia, hubo 6 pacientes que sufrieron una crisis hipoglucémica en una o más ocasiones. Generalmente, los síntomas de hipoglucemia se evitaban tomando una comida o tentempié un poco antes o después de la administración de Increlex.

Hipertrofia en el lugar de la inyección

Esta reacción se produjo en 71 (17%) de los sujetos de los ensayos clínicos y generalmente se asoció con la incorrecta rotación de las inyecciones. El problema se resolvía rotando adecuadamente el lugar de inyección.

Hipertrofia amigdalar

Esto se detectó en 38 (9%) de los sujetos, especialmente en los primeros 1 a 2 años de terapia, con un menor crecimiento amigdalar en los años siguientes.

Ronquidos

Aparecieron normalmente durante el primer año de tratamiento, y se notificaron en 30 sujetos (7%).

Hipertensión intracraneal/aumento de la presión intracraneal

Se produjo en 4 sujetos (0,96%); en dos sujetos Increlex se suspendió y no se reanudó posteriormente; en dos sujetos el evento no recurrió tras reiniciar Increlex a una dosis reducida. Los 4 sujetos se recuperaron del evento sin secuelas.

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 respectivo.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.



Puede ser necesario reducir la dosis de insulina y de otros medicamentos hipoglucemiantes.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con mecasermina debe ser supervisado por un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastornos del crecimiento.

Posología

La dosis debe determinarse de manera individual para cada paciente. La dosis inicial recomendada de mecasermina es de 0,04 mg/kg de peso corporal dos veces al día inyectada por vía subcutánea. Si no se produce ninguna reacción adversa importante durante al menos una semana, se puede aumentar la dosis en incrementos de 0,04 mg/kg hasta un máximo de 0,12 mg/kg dos veces al día. Aún no han sido evaluadas dosis superiores a 0,12 mg/kg dos veces al día en niños con un déficit primario de IGF-1 grave.

Se puede administrar una dosis inferior si la dosis recomendada no es bien tolerada por el paciente. El éxito del tratamiento debe ser valorado en base a la velocidad de crecimiento. La dosis mínima con la cual se consigue individualmente un incremento significativo de la altura es de 0,04 mg/kg dos veces al día.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de mecasermina en niños de menos de 2 años. No se dispone de datos.

Por tanto, este medicamento no está recomendado en niños menores de 2 años.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia hepática, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Pacientes con insuficiencia renal

Existen datos limitados sobre la farmacocinética de mecasermina en niños con insuficiencia renal, en esta población específica de pacientes con IGFD primario grave. Se recomienda que la dosis se individualice para cada paciente según se describe en la posología.

Forma de administración

Increlex debe administrarse por inyección subcutánea un poco antes o después de una comida o tentempié. Si aún con una ingesta de comida adecuada se produce hipoglucemia a las dosis recomendadas, es necesario reducir la dosis. Si por cualquier motivo el paciente no pudiera comer, conviene aplazar la administración de este medicamento. Nunca debe aumentarse la dosis de mecasermina para compensar una o más dosis omitidas.

Es conveniente ir rotando los lugares de inyección de una administración a otra.

Increlex no debe administrarse por vía intravenosa.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

La solución debe ser transparente inmediatamente después de sacarla de la nevera. Si la solución está turbia, o contiene partículas, no debe inyectarse.



Increlex debe administrarse usando agujas y jeringas estériles desechables. Se recomienda utilizar jeringas de pequeño volumen que permitan extraer del vial la dosis prescrita con una exactitud razonable.

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. 2019004460 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Rev Biopas Nov2018 allegado mediante radicado No. 20181240647
- Información para prescribir Rev Biopas Nov2018 allegado mediante radicado No. 20181240647
- Inclusión en el listado de vitales no disponibles

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado debe allegar resumen de acuerdo a la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico Código: ASS-RSA-GU063 Versión: 00 y el Formato de presentación de evaluación farmacológica para medicamentos biológicos – SEMNNIMB Código: ASS-RSA-FM110 Versión: 01.

3.1.2.6 ANTIVENENO ANTICORAL POLIVALENTE

Expediente : 20153994
Radicado : 20181231577 / 20191118213
Fecha : 21/06/2019
Interesado : Instituto Nacional de Salud

Composición: Cada 10 mL de antiveneno, neutralizan cómo mínimo: 2mg del veneno de las especies *Micrurus dumerilii*, *Micrurus mipartitus*, *Micrurus isozonus* y *Micrurus surinamensis*.

Forma farmacéutica:
Solución parenteral de pequeño volumen (viales)

Indicaciones:

El Antiveneno Anticoral Polivalente del INS está indicado en el manejo del accidente ofídico causado por la serpiente coral de las siguientes especies:

Para las zonas Andina, Atlántica y Pacífica, especies: *Micrurus dumerilii*: coral, coralilla, coral capuchina y *Micrurus mipartitus*: cabeza de chocho, candelilla, coral cabeza de chocho, coral rabo de ají, coral rabo de candela, gargantilla, matagatos, mataganado.

Para la zonas de la Orinoquia y Amazonía especies: *Micrurus isozonus*: coral de franjas iguales, culebra coral, acaví (tribu Guahibo), huayamacaicha (tribu Cuiva) y *Micrurus surinamensis*: coral de agua.

Por reacción cruzada, neutraliza veneno de las especies *Micrurus lemniscatus*, *Micrurus spixii* y *Micrurus medemi*.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes alérgicos o de sensibilidad a los sueros heterólogos de origen equino, deben estar bajo estricta observación médica durante la administración del suero antimicrúrico polivalente.

Precauciones y advertencias:

- El antiveneno anticoral del INS debe ser aplicado en infusión intravenosa.
- Debe administrarse solamente cuando el accidente ofídico fue ocasionado por una serpiente del género *Micrurus* o coral verdadera.
- NO está indicado en accidentes ofídicos por serpientes de la familia *Viperidae*: *Bothrops* sp. (víbora, cuatro narices, taya equis, mapaná, terciopelo, pelo de gato), *Crotalus* (cascabel) y *Lachesis* (verrugoso).
- Verificar que el contenido del vial sea traslúcido y libre de material extraño.
- Conservar el antiveneno refrigerado entre 2 y 8 °C.
- Manténgase fuera del alcance de los niños.

Reacciones adversas:

Dado que el antiveneno anticoral polivalente del INS, es de origen heterólogo (equino), puede ocasionar las siguientes reacciones adversas tipo A:

a. Reacciones tempranas

Las reacciones tempranas pueden ser desde leves (rubor cutáneo, urticaria, prurito, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea, náusea, vómito, fiebre, escalofrío), moderadas (edema angioneurótico), hasta muy graves, incluyendo tos, disnea, broncoespasmo, estridor e hipotensión o choque, razón por la cual se reitera su uso bajo supervisión médica estricta.

Las reacciones son de frecuencia e intensidad variable y pueden ocurrir durante la infusión del antiveneno o las primeras 24 horas después de su aplicación. Se presentan como reacción anafiláctica o anafilactoide; pueden ser graves y requerir tratamiento médico de urgencia (adrenalina, corticoesteroides, antihistamínicos, reanimación cardiopulmonar) y vigilancia médica estricta durante su administración; luego, cada hora por 6 horas; y finalmente, cada 6 horas hasta ajustar 24 h.

Como prevención, debe solicitarse información al paciente, o los familiares, sobre antecedentes alérgicos de naturaleza diversa y al uso previo de sueros heterólogos (antiofídico, antitetánico, antirrábico, antiescorpiónico). La vigilancia estricta es mandatoria, así como también disponer de los medicamentos mencionados y de equipo de reanimación cardiopulmonar.

b. Reacciones tardías

En general son benignas y ocurren entre 3 y 25 días posteriores a la administración del antiveneno. Se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgias, proteinuria, neuropatía, adenomegalia y raramente compromiso renal. Esta es la reacción conocida como “enfermedad del suero” y se sugiere que sea tratada con analgésicos, antihistamínicos y corticoides.

Interacciones:

Ninguna medicación concomitante constituye contraindicación para el uso del suero antimicrúrico polivalente; sin embargo, los medicamentos en uso por parte del paciente deben ser informados al médico tratante.

Vía de administración:

Parenteral

Dosificación y Grupo etario:

El envenenamiento ofídico por coral es esencialmente neurotóxico y es considerado un evento serio, por el alto riesgo de insuficiencia respiratoria aguda. Si la evidencia clínica indica

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

que es una mordedura por coral verdadera, la administración del antiveneno deberá hacerse lo más pronto posible y preferiblemente antes del inicio de la parálisis.

La dosis no difiere en adultos o niños; 5 frascos del antiveneno anticoral del INS si es un accidente por corales de las regiones Andina, Caribe y Pacífica; 10 frascos si es una mordedura por corales de la Orinoquia o Amazonia. La solución a inyectar debe prepararse diluyendo el contenido completo de todos los viales establecidos como tratamiento, en solución salina (para adultos 250 mL y para niños 100 mL) haciendo la aplicación por vía intravenosa. Se inicia la infusión a 10 gotas por minuto; si en 15 minutos no hay reacciones adversas, se completa la dosis establecida en un lapso de 30-60 minutos, siempre bajo supervisión médica estricta.

Condición de venta: Venta Libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005706 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica de la nueva concentración
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181231577

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.2.7 EMGALITY

Expediente : 20155001
Radicado : 20181246158 / 20191122894
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Eli Lilly Interamérica Inc.

Composición:
Cada mL contiene 120mg de Galcanezumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Emgality está indicado para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos que han respondido de manera inadecuada o que son intolerantes a uno o más tratamientos preventivos.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa.

Precauciones y advertencias:
Trazabilidad
Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar con claridad el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Riesgo cardiovascular

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los estudios clínicos. No hay datos de seguridad disponibles en estos pacientes.

Hipersensibilidad grave

Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir la administración de Emgality e iniciar tratamiento apropiado.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 120 mg por lo que se considera esencialmente "libre de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de Emgality en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Se sabe que la inmunoglobulina humana (IgG) atraviesa la barrera placentaria. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Emgality durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si galcanezumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del parto, y que se disminuye a concentraciones bajas poco después; por consiguiente, no se puede descartar un riesgo para los lactantes amamantados durante este corto período de tiempo. Posteriormente, se podría considerar el uso de Emgality durante la lactancia solo si fuera clínicamente necesario.

Fertilidad

No ha evaluado el efecto de galcanezumab sobre la fertilidad humana. Los estudios de fertilidad en animales no muestran efectos perjudiciales sobre la fertilidad en machos y hembras.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Emgality sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir vértigo tras la administración de Emgality.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Más de 2.500 pacientes fueron expuestos a galcanezumab en estudios clínicos de profilaxis de migraña. En los estudios fase 3 controlados con placebo, más de 1.400 pacientes fueron expuestos a galcanezumab durante la fase doble ciego del tratamiento. 279 pacientes fueron expuestos durante 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 120 mg y 240 mg fueron dolor en el sitio de la inyección (10,1% / 11,6%), reacciones en el sitio de la inyección (9,9% / 14,5%), vértigo (0,7% / 1,2%), estreñimiento (1,0% / 1,5%), prurito (0,7% / 1,2%) y urticaria (0,3% / 0,1%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada. Menos del 2,5% de los pacientes en estos estudios los abandonaron debido a reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

Tabla 3 Listado de Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos

Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Clasificación de los Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Trastornos del Oído y del Laberinto		Vértigo	
Trastornos Gastrointestinales		Estreñimiento	
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		Prurito	Urticaria
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración	Dolor en el sitio de inyección Reacciones en el sitio de inyección ^a		

^a Los términos notificados de forma más frecuente (≥1%) fueron: Reacción en el sitio de inyección, Eritema en el sitio de inyección, Prurito en el sitio de inyección, Hematoma en el sitio de inyección, Hinchazón en el sitio de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones o Dolor en el Sitio de Inyección

La mayoría de los acontecimientos relacionados con el sitio de inyección fueron de leves a moderados y menos del 0,5% de los pacientes expuestos a Emgality durante los estudios de fase 3 abandonaron el tratamiento debido a una reacción en el sitio de inyección. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección se notificaron en el plazo de 1 día y se resolvieron en una media de 5 días. En el 86% de los pacientes que notificaron dolor en el sitio de la inyección, el acontecimiento se produjo en 1 hora tras la inyección y se resolvió en una media de 1 día. Un uno por ciento de los pacientes expuestos a Emgality durante los estudios de fase 3 experimentó dolor intenso en el sitio de inyección.

Urticaria

Si bien la urticaria es poco frecuente, se han notificado casos de urticaria intensa en los estudios clínicos con galcanezumab.

Inmunogenicidad

La incidencia de formación de anticuerpos antifármacos durante la fase de tratamiento doble ciego en los estudios clínicos fue del 4,8% en los pacientes que recibieron galcanezumab una vez al mes (todos menos uno de ellos, tenían actividad neutralizante in vitro).

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 12,5% de los pacientes tratados con galcanezumab desarrollaron anticuerpos antifármacos, la mayoría de los cuales presentaron títulos bajos y dieron positivo en actividad neutralizante in vitro. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antifármacos no afectó a la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de galcanezumab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción con medicamentos. Basados en las características de galcanezumab, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos.

Vía de administración: Subcutánea



Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

Posología

La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab inyectado por vía subcutánea una vez al mes, con una dosis de carga de 240 mg como dosis inicial.

Se debe instruir a los pacientes para en casos de olvido de una dosis se inyecten la dosis olvidada lo antes posible y después reanuden la dosificación mensual.

El beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento. Cualquier decisión posterior para continuar el tratamiento se debe tomar de manera individual para cada paciente. A partir de entonces se recomienda evaluar de manera regular la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Emgality no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada. No se requiere ajuste de dosis ya que la farmacocinética de galcanezumab no se ve afectada por la edad.

Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Emgality en niños de 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de Emgality en niños menores de 6 años para la prevención de la migraña no es relevante.

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. 2019004462 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.1.2.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica 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 CDS13SEP17 PTC v 1.0 (18Jun19) allegado mediante radicado No. 20191122894
- Información para prescribir versión CDS13SEP17 PTC v 1.0 (18Jun19) allegado mediante radicado No. 20191122894
- Manual de usuario para Autoinyector versión PTC v 3.0 (15Nov18) allegado mediante radicado No. 20181246158
- Manual de usuario para Jeringa versión PTC v 3.0 (15Nov18) allegado mediante radicado No. 20181246158

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, únicamente con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 120mg de galcanezumab

Forma farmacéutica:

Solución Inyectable

Indicaciones:

Emgality® está indicado para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos que han respondido de manera inadecuada a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección fórmula cuali - cuantitativa.

Precauciones y advertencias:

- **Trazabilidad:**
Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar con claridad el nombre y el número de lote del medicamento administrado.
- **Riesgo cardiovascular:**
Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los estudios clínicos. No hay datos de seguridad disponibles en estos pacientes.
- **Hipersensibilidad grave:**
Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir la administración de Emgality® e iniciar tratamiento apropiado.
- **Excipientes:**
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 120 mg por lo que se considera esencialmente "libre de sodio".
- **Fertilidad, embarazo y lactancia:**

- **Embarazo:**

Hay datos limitados relativos al uso de Emgality® en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Se sabe que la inmunoglobulina humana (IgG) atraviesa la barrera placentaria. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Emgality® durante el embarazo.

- **Lactancia:**

Se desconoce si galcanezumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del parto, y que se disminuye a concentraciones bajas poco después; por consiguiente, no se puede descartar un riesgo para los lactantes amamantados durante este corto período de tiempo. Posteriormente, se podría considerar el uso de Emgality® durante la lactancia solo si fuera clínicamente necesario.

- Fertilidad:

No ha evaluado el efecto de galcanezumab sobre la fertilidad humana. Los estudios de fertilidad en animales no muestran efectos perjudiciales sobre la fertilidad en machos y hembras.

- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Emgality® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir vértigo tras la administración de Emgality®.

Reacciones adversas:

- Resumen del perfil de seguridad:

Más de 2.500 pacientes fueron expuestos a galcanezumab en estudios clínicos de profilaxis de migraña. En los estudios fase 3 controlados con placebo, más de 1.400 pacientes fueron expuestos a galcanezumab durante la fase doble ciego del tratamiento. 279 pacientes fueron expuestos durante 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 120 mg y 240 mg fueron dolor en el sitio de la inyección (10,1% / 11,6%), reacciones en el sitio de la inyección (9,9% / 14,5%), vértigo (0,7% / 1,2%), estreñimiento (1,0% / 1,5%), prurito (0,7% / 1,2%) y urticaria (0,3% / 0,1%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada. Menos del 2,5% de los pacientes en estos estudios los abandonaron debido a reacciones adversas.

- Tabla de reacciones adversas:

Tabla 3. Listado de Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos
Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a < 1/100).

Clasificación de Órganos del Sistema	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes
Trastornos del Oído y del Laberinto		Vértigo	
Trastornos Gastrointestinales		Estreñimiento	
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		Prurito	Urticaria
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración	Dolor en el sitio de inyección Reacciones en el sitio de inyección ^a		



^a Los términos notificados de forma más frecuente ($\geq 1\%$) fueron: Reacción en el sitio de inyección, Eritema en el sitio de inyección, Prurito en el sitio de inyección, Hematoma en el sitio de inyección, Hinchazón en el sitio de inyección.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

- Reacciones o dolor en el sitio de inyección:

La mayoría de los acontecimientos relacionados con el sitio de inyección fueron de leves a moderados y menos del 0,5% de los pacientes expuestos a Emgality® durante los estudios de fase 3 abandonaron el tratamiento debido a una reacción en el sitio de inyección. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección se notificaron en el plazo de 1 día y se resolvieron en una media de 5 días. En el 86% de los pacientes que notificaron dolor en el sitio de la inyección, el acontecimiento se produjo en 1 hora tras la inyección y se resolvió en una media de 1 día. Un uno por ciento de los pacientes expuestos a Emgality® durante los estudios de fase 3 experimentó dolor intenso en el sitio de inyección.

- Urticaria:

Si bien la urticaria es poco frecuente, se han notificado casos de urticaria intensa en los estudios clínicos con galcanezumab.

- Inmunogenicidad:

La incidencia de formación de anticuerpos antifármacos durante la fase de tratamiento doble ciego en los estudios clínicos fue del 4,8% en los pacientes que recibieron galcanezumab una vez al mes (todos menos uno de ellos, tenían actividad neutralizante in vitro).

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 12,5% de los pacientes tratados con galcanezumab desarrollaron anticuerpos antifármacos, la mayoría de los cuales presentaron títulos bajos y dieron positivo en actividad neutralizante in vitro. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antifármacos no afectó a la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de galcanezumab.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacción con medicamentos. Basados en las características de galcanezumab, no se esperan interacciones farmacocinéticas con medicamentos.

Vía de administración:

Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:



El tratamiento se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

- **Posología:**

La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab inyectado por vía subcutánea una vez al mes, con una dosis de carga de 240 mg como dosis inicial.

Se debe instruir a los pacientes para en casos de olvido de una dosis se inyecten la dosis olvidada lo antes posible y después reanuden la dosificación mensual.

El beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento. Cualquier decisión posterior para continuar el tratamiento se debe tomar de manera individual para cada paciente. A partir de entonces se recomienda evaluar de manera regular la necesidad de continuar con el tratamiento.

- **Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):**

Emgality® no se ha estudiado en pacientes de edad avanzada. No se requiere ajuste de dosis ya que la farmacocinética de galcanezumab no se ve afectada por la edad.

- **Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática:**

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada.

- **Población pediátrica:**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Emgality® en niños de 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de Emgality® en niños menores de 6 años para la prevención de la migraña no es relevante.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.11.0.0N10

Galcanezumab, Solución Inyectable, 120 mg / 1 mL

Adicionalmente, la Sala considera que el inserto y la información para prescribir deben ajustarse a las indicaciones del presente concepto y presentarse junto con la solicitud del registro sanitario. De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 1.1 del PGR se considera que: los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo.

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



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

3.1.2.8 EVENITY® 210 mg

Expediente : 20166381
Radicado : 20191132607
Fecha : 12/07/2019
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

La dosis de 210 mg está contenida en 2 jeringas prellenadas. Cada jeringa prellenada contiene 105 mg de romosozumab en 1,17 mL de solución (90mg/mL)

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Evenity está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con aumento del riesgo de fractura. Evenity reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, clínicas y no vertebrales.

Evenity incrementa de manera significativa la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cadera total y cuello femoral.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia

Evenity está contraindicado en pacientes con hipocalcemia no corregida.

Hipersensibilidad

Evenity está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad clínica conocida a romosozumab o a cualquier componente de la formulación del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso:

Hipocalcemia

Se ha observado hipocalcemia transitoria en pacientes que reciben Evenity. Se debe corregir la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con Evenity.

Supervisar a los pacientes para evaluar la presencia de signos y síntomas de hipocalcemia. Los pacientes deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

Hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se produjeron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas en el grupo de Evenity, que incluyen angioedema, eritema multiforme y urticaria. Si ocurre una reacción alérgica anafiláctica u otra reacción alérgica clínicamente significativa, se debe empezar un tratamiento apropiado e interrumpir el uso de Evenity.

Infarto de Miocardio y Accidente Cerebrovascular

En dos estudios controlados de gran envergadura sobre fracturas en los que se usó Evenity para tratar la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, se adjudicaron prospectivamente eventos cardiovasculares de infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular. En el estudio doble ciego con control activo (N = 4.054), durante la fase de tratamiento de 12 meses

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

con Evenity, ocurrieron IM en 16 mujeres (0,8%) del grupo de Evenity y 5 (0,2%) del grupo de alendronato; ocurrieron accidentes cerebrovasculares en 13 mujeres (0,6%) del grupo de Evenity y 7 (0,3%) del grupo de alendronato. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de IM o accidente cerebrovascular. En el estudio doble ciego controlado con placebo (N = 7.157), durante la fase de tratamiento de 12 meses con Evenity, ocurrieron IM en 9 mujeres (0,3%) del grupo de Evenity y 8 (0,2%) del grupo de placebo; ocurrieron accidentes cerebrovasculares en 8 mujeres (0,2%) del grupo de Evenity y 10 (0,3%) del grupo de placebo. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de IM o accidente cerebrovascular.

No se ha establecido una relación causal entre Evenity y estos eventos. En ambos estudios, la mayoría de las participantes tenían factores de riesgo comunes de enfermedades cardiovasculares, y dentro de cada estudio, los factores de riesgo cardiovasculares estaban equilibrados en los distintos grupos de tratamiento. Debe considerarse la relación riesgo-beneficio en los pacientes con mayor riesgo de IM o accidente cerebrovascular. Se les debe indicar a los pacientes que estén atentos a los síntomas de IM y accidente cerebrovascular y que soliciten atención médica inmediata en caso de que se presenten dichos síntomas. Si un paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, debe considerarse la interrupción del tratamiento con Evenity.

Osteonecrosis Mandibular

La osteonecrosis mandibular (ONM), la cual puede ocurrir de forma espontánea, se asocia generalmente con la extracción dental y/o infección local con retraso en la cicatrización y ha ocurrido en raras ocasiones en pacientes que reciben EVENITY en estudios clínicos.

Los pacientes de los cuales se sospecha que pueden tener o desarrollar ONM mientras reciben EVENITY deben recibir atención de un odontólogo o cirujano oral. La interrupción del tratamiento con EVENITY se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

Fractura Femoral Atípica

En pacientes recibiendo EVENITY en estudios clínicos, se observó en raras ocasiones fractura atípica por baja energía o fractura por traumatismo leve de la diáfisis femoral, que puede ocurrir de forma espontánea. Se debe sospechar de presencia de fractura atípica en cualquier paciente que presente dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o la ingle y se le debe evaluar para descartar una fractura incompleta del fémur. Al paciente que presente una fractura atípica del fémur también se le debe evaluar para ver si presenta síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. La interrupción del tratamiento con EVENITY se debe considerar según la evaluación del riesgo-beneficio del individuo.

Reacciones adversas:
Resumen del Perfil de Seguridad

Las reacciones adversas que se describen en la siguiente tabla se basan en datos agrupados de 12 meses sobre 3.695 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y 163 hombres con osteoporosis que recibieron tratamiento con Evenity en estudios clínicos Fase II y Fase III controlados con placebo. Las reacciones adversas de los pacientes tratados con Evenity (n = 2.040) en un estudio de Fase III doble ciego con control activo fueron de tipo similar a las observadas en los estudios controlados con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1/10$) de los datos de seguridad agrupados fueron infección viral de las vías respiratorias superiores y artralgia.

Resumen Tabulado de las Reacciones Adversas

Las reacciones adversas se muestran a continuación por clase de sistemas y órganos, y frecuencia, según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$).

Tabla 6. Resumen Tabulado de las Reacciones Adversas

Clase de Sistemas y Órganos	Reacción Adversa	Frecuencia Según CIOMS
Infecciones e infestaciones	Infección viral de las vías respiratorias superiores	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^a	Frecuente
	Rash	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco
	Angioedema	frecuente
	Eritema multiforme	Raro Raro
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipocalcemia ^b	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Tos	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conector	Artralgia	Muy frecuente
	Cervicalgia	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Edema periférico	Frecuente
	Reacciones en el lugar de la inyección ^c	Frecuente

- a.

Ver las Contraindicaciones y las Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.
- b.

Definido como calcio sérico ajustado a la albúmina que estaba por debajo del límite inferior de normalidad. Ver las Contraindicaciones y las Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.
- c.

Las reacciones más frecuentes en el lugar de la inyección fueron dolor y eritema.

Inmunogenicidad
 Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. Se ha evaluado la inmunogenicidad de romosozumab mediante un inmunoensayo de detección de anticuerpos antiromosozumab de unión. Para los pacientes en los que el inmunoensayo de detección en suero fue positivo, se realizó un ensayo in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.



En las mujeres posmenopáusicas que recibieron dosis de EVENITY de 210 mg mensualmente, la incidencia de anticuerpos antiromosozumab fue de 18,1% (1.072 de 5.914) para anticuerpos de unión y 0,8% (50 de 5.914) para anticuerpos neutralizantes. En todas las dosis estudiadas en mujeres posmenopáusicas, la incidencia combinada de anticuerpos de unión y anticuerpos neutralizantes fue similar a la dosis de 210 mg mensuales, respectivamente. En los hombres con osteoporosis que recibieron dosis de EVENITY de 210 mg mensualmente, la incidencia de anticuerpos antiromosozumab fue coherente [17,3% (28 de 162) para anticuerpos de unión y 0,6% (1 de 162) para anticuerpos neutralizantes] con la observada en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. En los estudios clínicos no se observó ningún impacto en la eficacia y seguridad de romosozumab en presencia de anticuerpos antiromosozumab.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción de fármacos con EVENITY.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben EVENITY.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de EVENITY es de 210 mg administrados por vía subcutánea. Administrar EVENITY una vez al mes por 12 meses.

Los pacientes deben estar adecuadamente suplementados con calcio y vitamina D

Si se omite una dosis de EVENITY, esta debe administrarse tan pronto como pueda reprogramarse. A partir de entonces, EVENITY se puede programar cada mes desde la fecha de la última dosis.

Después de completar el tratamiento con EVENITY, debe considerarse el cambio a otra terapia para la osteoporosis

Método de Administración

La administración la debe realizar un individuo que haya sido capacitado para administrar el producto. Para administrar la dosis de 210 mg, aplicar 2 inyecciones subcutáneas de EVENITY.

Para tener instrucciones detalladas respecto al almacenamiento, manipulación y administración, se deben seguir las pautas que se brindan en las "Instrucciones de Uso".

Instrucciones Importantes sobre la Administración

- Inspeccionar visualmente EVENITY antes de la administración en busca de partículas y alteración de la coloración. EVENITY es una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo claro. No utilizar si la solución está turbia, contiene partículas o hay alteración en su coloración.
- Administrar EVENITY en el abdomen, muslo o en la parte superior del brazo por vía subcutánea. Si se desea utilizar el mismo sitio de inyección, se debe asegurar de que no sea exactamente el mismo lugar del sitio de inyección que se utilizó para una

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



inyección previa. No inyectar en áreas donde la piel esté sensible, presente moretones o esté roja o rígida.

Sobredosis

No hay experiencia con sobredosis en estudios clínicos con EVENITY.

Poblaciones Especiales:

Embarazo

Resumen de Riesgos

No hay estudios con EVENITY en mujeres embarazadas. Por lo tanto, se desconoce si EVENITY causa daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

En los estudios reproductivos que se realizaron en ratas, los efectos relacionados con romosozumab se limitaron a un ligero aumento en la incidencia de procesos ventrales reducidos sobre la sexta vértebra cervical. Este hallazgo se consideró un retraso en el desarrollo de un proceso esquelético que no se encuentra en los seres humanos. Los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana.

Datos Animales

Se evaluaron los efectos reproductivos y de desarrollo de romosozumab en ratas en un estudio preliminar y definitivo de desarrollo embrionario-fetal, un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario y un estudio prenatal y posnatal.

En ratas preñadas que recibieron romosozumab en exposiciones al menos 30 veces superiores que la exposición sistémica que se observó en seres humanos luego de una dosis subcutánea mensual de 210 mg de romosozumab (con base en la comparación del ABC), los efectos relacionados con romosozumab se limitaron a un ligero aumento en la incidencia de procesos ventrales reducidos sobre la sexta vértebra cervical en fetos en el Día 21 de Gestación, lo cual se resolvió en las crías mediante exámenes posnatales. Esta variación representa un ligero retraso en el desarrollo de un proceso esquelético que no se encuentra en los seres humanos, y, por lo tanto, este hallazgo no es relevante en humanos.

Las anomalías esqueléticas (incluidas la sindactilia y la polidactilia), ocurrieron en 1 de 75 crías en todos los estudios. Con base en el peso de la evidencia (incluida la incidencia de la única cría, la exposición media del grupo a romosozumab, la presencia de anticuerpos antiromosozumab en la madre y la ausencia de malformaciones esqueléticas en exposiciones maternas y fetales sustancialmente más elevadas), se llegó a la conclusión de que estas observaciones no tenían relación con romosozumab. No hubo efectos adversos en el crecimiento y desarrollo posnatal.

La sindactilia ocurre en una alta incidencia en la esclerostosis, pero no para la mutación genética en pacientes heterocigotos. En el desarrollo del feto humano, el riesgo de desarrollar malformaciones en los dedos luego de exposición a romosozumab, es bajo debido a que el momento de formación de éstos en los humanos es en el primer trimestre, cuando la transferencia placentaria de inmunoglobulinas es limitada.

Lactancia

Se desconoce si EVENITY está presente en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y por el potencial de efectos adversos de EVENITY en los infantes lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia o discontinuar EVENITY. Debe tenerse en cuenta el beneficio potencial de EVENITY para la madre o el beneficio potencial de la lactancia para los infantes.



Fertilidad

No se dispone de datos sobre el efecto de EVENITY en la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efectos sobre los criterios de valoración de fertilidad en dosis de hasta 300 mg/kg (100 veces la dosis clínica)

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de EVENITY en población pediátrica

Población Geriátrica

De las 6.525 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con EVENITY en estudios clínicos, 5.222 (80%) fueron ≥ 65 años y 2.385 (36,6%) fueron ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal

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

Los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 mL/min/1,73 m²) o que reciban diálisis corren mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda la supervisión estrecha de los niveles de calcio. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es necesaria en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciban diálisis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191132607
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191132607

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora resalta el notable incremento de efectos cardiovasculares y cerebrovasculares del producto de la referencia en una proporción notablemente amplia con respecto al brazo comparador utilizado en los estudios clínicos con el brazo comparador (alendronato), esto lleva a un balance de eficacia y seguridad desfavorable por lo que solicita al interesado allegar información que controvierta el concepto de la sala.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales serán especificados en el acto administrativo.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 1.0 del producto Evenity®, se considera que el interesado debe desarrollar un estudio farmacoepidemiológico con medida de asociación, que permita confirmar o descartar la relación causal del aumento de los eventos adversos serios a nivel cardiovascular. Adicionalmente, se deben proponer medidas de minimización del riesgo hasta tanto se cuente con los resultados del estudio antes mencionado, medidas tales como educación a los prescriptores y material específico relacionado con el importante riesgo cardiovascular. Por último, cabe señalar que la información sobre el plan de gestión de riesgos consignada en el formato de presentación, no coincide con la contenida en el dossier.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1 TARTUZ® TRASTUZUMAB POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA

Expediente: 20152560
Radicado: 20181209111 / 20191127400
Fecha: 05/07/2019
Interesado: Laboratorios La Santé

Composición:
Cada mL contiene 21mg de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución

Indicaciones:

Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre-expresión de HER2:

*En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.

*En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.

*En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP): Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2-Positivo:

*Después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede).

*Después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

*En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.

*En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer gástrico avanzado: Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Trastuzumab está contraindicado en:

- ☐ Pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.
- ☐ Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: el tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) tras la administración de Trastuzumab: se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA. Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Trastuzumab se encuentran: disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión puede reanudarse cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como difenhidramina.

Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares: se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V.; estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes.

Disfunción cardíaca –

Consideraciones generales: los pacientes tratados con Trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de New York Heart Sssociation [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con fallecimientos. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo poblacional indican que el trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Trastuzumab bien sea por vía I.V. o S.C. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Trastuzumab posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deberán evitar la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración del Trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes aptos para el tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA).

El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor <50%, se suspenderá la administración del Trastuzumab y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una insuficiencia cardíaca importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión del Trastuzumab, a no ser que se considere que los beneficios superan los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Trastuzumab.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Trastuzumab desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueador de los receptores de angiotensina y un bloqueador adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM): Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP): en las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Trastuzumab, o

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI. Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante: Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante. En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab I.V. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino.

La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab I.V. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses. Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso (<55%), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Trastuzumab, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (>25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Trastuzumab junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía. La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: no se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Alcohol bencílico: el alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Trastuzumab a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Trastuzumab. Se desechará el contenido que no se haya utilizado.

Advertencias:

Embarazo: Trastuzumab inhibe la proteína HER2 la cual tiene un papel importante en el desarrollo del embrión; por lo tanto, este medicamento no debe administrarse durante el

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto. En algunas mujeres embarazadas tratadas con Trastuzumab se han descrito casos de alteración del crecimiento renal o de la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, que en ocasiones se tradujo en una hipoplasia pulmonar del feto con desenlace mortal.

Se advertirá a las mujeres en edad de procrear que han de utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Trastuzumab y al menos en los 7 meses siguientes a su conclusión. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Trastuzumab a una embarazada, o si una paciente queda embarazada mientras recibe Trastuzumab o en los 7 meses posteriores a la administración de la última dosis, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice una estrecha vigilancia.

No se sabe si el Trastuzumab afecta a la capacidad reproductora. En estudios de reproducción en animales no se han evidenciado alteraciones de la fecundidad ni daños fetales.

Lactancia: no se sabe si el trastuzumab pasa a la leche materna humana. Dado que la Inmunoglobulina G (IgG) pasa a la leche materna humana y se desconoce el posible daño para el lactante, debe evitarse la lactancia natural durante el tratamiento con Trastuzumab. Insuficiencia renal: la insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del trastuzumab. Efectos sobre el estado de alerta: no se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas (en ensayos clínicos): Dado que el Trastuzumab se administra concomitantemente con otros agentes antineoplásicos y/o con radioterapia, es difícil determinar si existe relación causal entre un efecto adverso y un medicamento en especial.

Eventos adversos serios, incluidas reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia), reacciones de infusión (incluyendo mortalidad) y eventos pulmonares (síndrome de distrés respiratorio "ARDS") han sido asociados con el uso de Trastuzumab; muchos de estos eventos pueden suceder con la primera infusión o dentro de las siguientes 24 horas. Igualmente se han documentado reacciones retardadas. Si se presenta disnea o hipotensión durante la administración deberá suspenderse hasta la resolución de los síntomas.

En ensayos clínicos publicados en la literatura así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados varios efectos adversos los cuales se han clasificado de acuerdo con la frecuencia de reportes de la siguiente manera: >10%, 1 a 10% y <1%.

Frecuencia >10%: disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, dolor, resfriado, cefalea, insomnio, mareo, rash cutáneo, náusea, vómito, diarrea, dolor y malestar abdominal, anorexia, infecciones, debilidad general, dolor lumbar, tos, disnea, rinitis y faringitis, fiebre.

Frecuencia del 1% a 10%: edema periférico, falla cardíaca, taquicardia, hipertensión arterial, arritmias, palpitaciones, parestesias, neuritis periférica, neuropatía, acné, prurito, constipación, dispepsia, infección urinaria, anemia y leucopenia; reacciones de hipersensibilidad, infecciones virales como influenza o herpes, artralgias, espasmos o dolores músculo-esqueléticos; rinofaringitis, sinusitis, rinitis, infección de las vías respiratorias superiores.

Frecuencia <1%: síndrome de distrés respiratorio agudo, ambliopía, apnea, asma, ataxia, trastornos de la coagulación, cardiomiopatía, celulitis, confusión, coma, úlceras dérmicas,

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



úlceras esofágicas, glomerulopatía, falla hepática, hepatitis, herpes zoster, hipotensión, hipoxia, leucemia, linfangitis, neutropenia, osteonecrosis, pancreatitis, fracturas patológicas, neumonía, fibrosis pulmonar, falla renal, convulsiones, titoiditis.

Insuficiencia cardíaca: el tratamiento con Trastuzumab eleva el riesgo de desarrollar Insuficiencia cardíaca Congestiva (ICC - New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o de disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado principalmente en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en especial después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a graves y en algunas ocasiones han sido fatales. De igual forma se debe tener especial precaución cuando se administre Trastuzumab a pacientes con elevado riesgo cardíaco como hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, ICC, FEVI <55%, edad avanzada

La función cardíaca debe ser monitorizada periódicamente en todos los pacientes durante el tratamiento. Todos los candidatos para el tratamiento con Trastuzumab, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida deben ser sometidos a examen cardíaco basal que incluya electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. Estas pruebas cardíacas deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción, hasta los 24 meses después de la última dosis de Trastuzumab. Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento. Tras la supresión del tratamiento con Trastuzumab, los pacientes que reciban antraciclinas pueden tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. De ser posible debe evitarse el tratamiento basado en antraciclinas hasta 7 meses después de haber finalizado el tratamiento con Trastuzumab; en caso de prescribir antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Reacciones pulmonares: Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Trastuzumab por vía I.V. Estos eventos pueden desencadenar un desenlace mortal y formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. De igual forma se han documentado casos de neumopatía intersticial como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a neumopatía intersticial, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones avanzadas del cáncer o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares, por lo que no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes

Interacciones:

Trastuzumab no debe administrarse concomitantemente con antraciclinas, belimumab e inmunosupresores dado que el Trastuzumab puede elevar los niveles sanguíneos de estos medicamentos.

Vía de administración:

Intravenosa (I.V)

Dosificación y Grupo etario:

Polvo liofilizado para infusión de 440 mg multidosis y 150 mg dosis única:
Antes del inicio del tratamiento con Trastuzumab, la prueba HER2 es obligatoria.

Vivitra® debe administrarse como una infusión intravenosa. No administre Vivitra® como una inyección o bolo intravenoso. No administrar por vía subcutánea.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Programación semanal:

Dosis de carga: la dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg por kg de peso corporal administrada como una infusión intravenosa de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes para detectar fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión, ya que la interrupción de la infusión puede ayudar a controlar dichos síntomas. La infusión se puede reiniciar cuando los síntomas desaparezcan.

Dosis posteriores: la dosis semanal recomendada es de 2 mg por kg de peso corporal. Si la dosis anterior fue bien tolerada, la dosis se puede administrar como una infusión de 30 minutos. Se debe observar a los pacientes para detectar fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión.

Horario alternativo de 3 semanas: Primera dosis de carga de 8 mg por kg de peso corporal administrada como infusiones durante aproximadamente 90 minutos, seguida de 6 mg por kg de peso corporal repetida a intervalos de 3 semanas. Si la dosis inicial fue bien tolerada, las dosis posteriores se pueden administrar como una infusión de 30 minutos.

Si el paciente pierde una dosis de Vivitra® por una semana o menos, entonces la dosis habitual de Vivitra® (6 mg por kg de peso corporal) debe administrarse lo antes posible sin esperar hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores de 6 mg por kg de peso corporal deben administrarse cada 3 semanas, según el programa anterior.

Si el paciente omite una dosis de Vivitra® por más de una semana, debe administrarse una dosis de recarga de Vivitra® de 8 mg por kg de peso corporal durante aproximadamente 90 minutos. Las dosis de mantenimiento posteriores de 6 mg por kg de peso corporal deben administrarse cada 3 semanas a partir de ese momento.

Modificaciones de la dosis:

Reacción de infusión:

- Reducir la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves a moderadas.
- Interrumpir la infusión en pacientes con disnea o hipotensión significativa.
- Descontinuar Vivitra® por reacciones severas o que amenacen la vida.

Cardiomiopatía:

- Examine al paciente para la FEVI antes de la terapia con Vivitra® y posteriormente a intervalos regulares después del tratamiento.

Retenga el tratamiento de Vivitra® durante al menos cuatro semanas en caso de presentarse alguno de los siguientes casos:

- $\geq 16\%$ de reducción absoluta en la FEVI del valor de pretratamiento
- FEVI por debajo del estándar de atención definido por normalidad y 10% de disminución absoluta en la FEVI a partir de los valores de pretratamiento
- El tratamiento con Vivitra® se puede reanudar si dentro de 4 a 8 semanas la FEVI regresa a los límites normales y la reducción absoluta desde el inicio es $\leq 15\%$.
- Suspender el tratamiento de forma permanente si hay un descenso persistente (más de 8 semanas) de la FEVI o si se suspende la administración de Vivitra® en más de 3 ocasiones por cardiomiopatía.

Reducción de dosis: Durante el estudio clínico realizado con Vivitra® no se requirió reducción de dosis. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vivitra® durante los períodos de

mielosupresión reversible inducida por la quimioterapia, pero deben vigilarse cuidadosamente las complicaciones de la neutropenia durante ese tiempo.

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. 2019004468 emitido mediante Acta No. 19 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. 20191127400
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191127400

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada y dado que el interesado no presentó respuesta satisfactoria al concepto del Acta No. 19 de 2018, 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 la información presentada no da respuesta a los requerimientos de calidad y en cuanto a seguridad y eficacia, no allega información del estudio clínico con mayor tiempo de seguimiento y no justifica el tamaño de la muestra.

3.2.2 KANJINTI®

Expediente : 20156891
Radicado : 20181269714 / 20191124922
Fecha : 03/07/2019
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:
Cada vial contiene 150 mg o 420 mg de Trastuzumab, anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.
La solución reconstituida de Kanjinti contiene 21 mg/mL de Trastuzumab.

Forma farmacéutica:
Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:
Cáncer de mama.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Kanjinti está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Kanjinti está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (incipiente) HER2-positivo:

- tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede);
- tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino;
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Kanjinti adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado (CGA)

Kanjinti en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo IV y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2- positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Kanjinti está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Kanjinti debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración

Tras la administración de trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) y reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRIs y las RRAs de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRIs y de RRAs. Entre las RRIs y las RRAs graves que se han notificado con la administración de trastuzumab se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRIs y RRAs. La interrupción de la infusión IV puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab por vía IV después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Kanjinti a estos pacientes.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético (FC) poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Kanjinti. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Kanjinti posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Kanjinti. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Kanjinti, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $< 50\%$, se suspenderá la administración de Kanjinti y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Kanjinti, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Kanjinti.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Kanjinti desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un



bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

No debe administrarse concomitantemente Kanjinti y antraciclinas en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Kanjinti, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Kanjinti y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab IV se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (> 50 años), FEVI inicial baja y en descenso ($< 55\%$), FEVI baja antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con trastuzumab y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto ($\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Kanjinti junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m^2 (doxorubicina) o 360 mg/m^2 (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Kanjinti como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 420 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Kanjinti a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Kanjinti. Se desechará el contenido que no se haya utilizado.

Reacciones adversas:
Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y eventos adversos pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<$

$1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones Adversas Notificadas con Trastuzumab Intravenoso en Monoterapia o en Combinación con Quimioterapia en los Ensayos Clínicos Pivotaes y en la Poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Sepsis	Poco frecuentes
	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	*Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	*Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hipercalcemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Alteración del pensamiento	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	*Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	¹ Palpitaciones	Muy frecuentes
	¹ Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de	Muy frecuentes
	⁺ Falla cardiaca (congestiva)	Frecuentes
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	⁺¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺¹ Sibilancia	Muy frecuentes
	⁺ Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	⁺ Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	⁺ Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	⁺ Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	⁺ Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	⁺ Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Edema pulmonar agudo	Frecuencia no
	⁺ Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida
	⁺ Broncoespasmo	Frecuencia no conocida

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	*Hipoxia	Frecuencia no conocida
	*Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	¹ Inflamación labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hemorroides	Frecuentes
	Xerostomía	Frecuentes
	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	¹ Inflamación facial	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Xerodermia	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos	Artralgia	Muy frecuentes

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	¹ Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de	Contusión	Frecuentes

⁺ Indica reacciones adversas reportadas que han sido asociadas a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas reportadas que han sido en su mayoría asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

^{*} Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II- IV) es una reacción adversa común a trastuzumab y se ha asociado a un desenlace de muerte. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (i.e. no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3%-0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas es limitada.

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA clase III-IV en un 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq$ 50% después de un evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes. Aproximadamente un 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% a 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% a 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, i.e. en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Acta No. 14 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Estas incluyen entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Inmunogenicidad

En el estudio (BO22227) neoadyuvante-adyuvante del CMP, a una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10,1% (30/96) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes del brazo de trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tiene impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [pCR, por sus siglas en inglés] y la supervivencia libre de eventos [EFS, por sus siglas en inglés]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de trastuzumab solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas (q3w por sus siglas en inglés) tras una dosis de inicio de 8 mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

La administración de docetaxel, carboplatino o anastrozol con trastuzumab no pareció afectar la farmacocinética de trastuzumab.

La exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, AP, y doxorubicinol, DOL) no se alteró por la presencia de trastuzumab.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro. No se observó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los resultados de un subestudio de la farmacocinética de capecitabina y cisplatino administrados con o sin trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (p. ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab.

Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se debe evitar Kanjinti durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. En el periodo poscomercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto, asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal mortal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kanjinti y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Kanjinti, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Kanjinti o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Kanjinti, es recomendable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario. No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva.

No se ha evidenciado alguna alteración de la fertilidad o daño al feto en los estudios de reproducción en animales.

Lactancia

Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Kanjinti y durante los 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Trastuzumab puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.

El tratamiento con Kanjinti únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.



La formulación de Kanjinti intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kanjinti (trastuzumab) y no KADCYLA® (trastuzumab emtansina).

La dosis de inicio de Kanjinti se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Kanjinti debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un kit de emergencia disponible. Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Cáncer de mama metastásico

Pauta semanal

Dosis de inicio: La dosis de inicio recomendada de Kanjinti es de 4 mg/kg de peso corporal administrada en una infusión IV durante 90 minutos.

Dosis de mantenimiento: La dosis IV semanal de mantenimiento recomendada de Kanjinti es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Pauta alternativa cada 3 semanas

La dosis IV de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal administrada en infusión IV durante 90 minutos, cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes de trastuzumab, el paclitaxel o el docetaxel fue administrado el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la información para prescribir de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En un estudio pivotal de trastuzumab, se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la información para prescribir de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Kanjinti es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Kanjinti es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis (inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer gástrico avanzado

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Duración del tratamiento

- Los pacientes con CMM deben ser tratados con Kanjinti hasta progresión de la enfermedad.
- Los pacientes con CMP deben ser tratados con Kanjinti durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.
- Los pacientes con CGA deben ser tratados con Kanjinti hasta progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo planeado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal:

2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Kanjinti (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterapéuticos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a neutropenia durante estos periodos. Se deben considerar las instrucciones específicas sobre la reducción o retrasos de la dosis de la quimioterapia.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente

3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Kanjinti, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de trastuzumab en la población pediátrica.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección de Reconstitución.

No diluir con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración (de 2°C a 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección de Reconstitución.

Solución reconstituida

- Viales de 150 mg y 420 mg de un solo uso

Tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas de 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado.

Las soluciones de Kanjinti para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión de Kanjinti deben ser empleadas inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución y dilución a menos que estas tengan lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida no se debe congelar.

- Viales de 420 mg de varios usos

Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección la solución reconstituida de Kanjinti 420 mg, es estable por 28 días si se almacena de 2°C a

8°C en un refrigerador. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar.

Kanjinti debe reconstituirse con agua estéril para inyección cuando vaya a administrarse a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico. Si Kanjinti se reconstituye con agua estéril para inyección, sólo se debe usar una dosis por vial y la porción que no se haya utilizado deberá ser descartada.

Las soluciones de Kanjinti para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reconstitución

Kanjinti se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. La producción de espuma excesiva durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Kanjinti que se pueda extraer del vial.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 150 mg de un solo uso

Cada vial de Kanjinti se reconstituye con 7,2 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 7,4 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de un solo uso

Cada vial de Kanjinti se reconstituye con 20 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de varios usos

Cada vial de Kanjinti se reconstituye con 20 mL de agua bacteriostática para inyección que contiene alcohol bencílico al 1,1% (suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis múltiple que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución, excepto agua estéril para inyección en pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

Instrucciones para reconstitución

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen apropiado (como se indica abajo) de agua estéril para inyección (vial de un solo uso) y agua bacteriostática para inyección (vial de varios usos) en el vial que contiene Kanjinti liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. Kanjinti reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Dilución de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- con b a s e en la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial o 2 mg/kg para dosis de mantenimiento)

21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

- con b a s e en la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial o 6 mg/kg para dosis de mantenimiento)

21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 0,9%. No se deben emplear soluciones de glucosa. La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

La eliminación del medicamento no utilizado o materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre Kanjinti y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

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. 2019006017 emitido mediante Acta No. 03 de 2019, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1, diciembre 2018
- Información para prescribir versión 1, diciembre 2018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

La solución reconstituida de Kanjinti® contiene 21 mg / 1mL de Trastuzumab.

Forma farmacéutica:

Polvo para concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

a) Cáncer de mama

- Cáncer de mama metastásico (CMM)

Kanjinti® está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- en monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica;
- en politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten CMM con positividad de receptores hormonales.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Cáncer de mama precoz (CMP)**

Kanjinti® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (incipiente) HER2- positivo:

- tras cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede);
- tras quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino;
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Kanjinti® adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores > 2 cm de diámetro.

b) Cáncer gástrico avanzado (CGA)

Kanjinti® en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo y un derivado del platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2- positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica.

Contraindicaciones:

Kanjinti® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Kanjinti® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos.

- **Reacciones relacionadas con la infusión o la administración**

Tras la administración de trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRIs) y reacciones relacionadas con la administración (RRAs). Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRIs y las RRAs de las reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede reducir el riesgo de las RRIs y de RRAs. Entre las RRIs y las RRAs graves que se han notificado con la administración de trastuzumab se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRIs y RRAs. La interrupción de la infusión IV puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la infusión. Por ello hay que tratar a estos pacientes con



extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

- **Reacciones pulmonares:**

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab por vía IV después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo, se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Kanjinti® a estos pacientes.

- **Disfunción cardíaca:**

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo farmacocinético (FC) poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Kanjinti®. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Kanjinti® posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Kanjinti®. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Kanjinti®, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti®.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $< 50\%$, se suspenderá la

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de Kanjinti® y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Kanjinti®, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.

Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Kanjinti®.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Kanjinti® desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de trastuzumab prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

- **Cáncer de mama metastásico (CMM)**

No debe administrarse concomitantemente Kanjinti® y antraciclinas en el tratamiento del CMM.

- **Cáncer de mama precoz (CMP)**

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Kanjinti®. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Kanjinti®, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

- **Tratamiento adyuvante**

Kanjinti® y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab IV se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (> 50 años), FEVI inicial baja y en descenso (< 55%), FEVI baja antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con trastuzumab y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron trastuzumab tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC > 25 kg/m²).

- **Tratamiento neoadyuvante-adyuvante**

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Kanjinti® junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Kanjinti® como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

- **Alcohol bencílico**

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 420 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Kanjinti® a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Kanjinti®. Se desechará el contenido que no se haya utilizado.

Reacciones adversas:

- **Resumen del perfil de seguridad**

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de trastuzumab se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y eventos adversos pulmonares.

- **Tabla de reacciones adversas**

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En la Tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes.

Tabla 1: Reacciones Adversas Notificadas con Trastuzumab Intravenoso en Monoterapia o en Combinación con Quimioterapia en los Ensayos Clínicos Pivotaes y en la Poscomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Herpes zoster	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. Quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas/Leucopenia	Muy frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
	Hipersensibilidad	Frecuentes
	*Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
	*Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de	Muy frecuentes
	Anorexia	Muy frecuentes
	Hipercalcemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Alteración del pensamiento	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	*Temblor	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes
	Cefalea	Muy frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes
	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuentes
	Sequedad ocular	Frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardiacos	*Disminución de la presión	Muy frecuentes
	*Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	*Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	*Palpitaciones	Muy frecuentes
	*Aleteo cardiaco	Muy frecuentes
	Disminución de la fracción de	Muy frecuentes
	*Falla cardiaca (congestiva)	Frecuentes
	*1Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	⁺¹ Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺¹ Sibilancia	Muy frecuentes
	⁺ Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	⁺ Neumonía	Frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	⁺ Derrame pleural	Frecuentes
	Neumonitis	Raras
	⁺ Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	⁺ Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	⁺ Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	⁺ Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida
	⁺ Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	⁺ Hipoxia	Frecuencia no conocida
	⁺ Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	¹ Inflamación labial	Muy frecuentes

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Xerostomía	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular	Frecuentes
	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor a la palpación del hígado	Frecuentes
	Ictericia	Raras
	Fallo hepático	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	^a Inflamación facial	Muy frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Alteración de las uñas	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Xerodermia	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Onicoclasia	Frecuentes
	Dermatitis	Frecuentes
	Urticaria	Poco frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	^a Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes
	Dolor en una extremidad	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
enfermedades perinatales	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama /mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteracioes en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofrío	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Pirexia	Muy frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Edema	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuentes

+ Indica reacciones adversas reportadas que han sido asociadas a un desenlace de muerte.

1 Indica reacciones adversas reportadas que han sido en su mayoría asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

- Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II- IV) es una reacción adversa común a trastuzumab y se ha asociado a un desenlace de muerte. Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular en los pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (i.e. no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente



después de un taxano (0,3%-0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con esquemas de antraciclinas a dosis bajas es limitada.

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó fallo cardíaco NYHA clase III-IV en un 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq$ 50% después de un evento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes. Aproximadamente un 17% de los eventos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% a 4% para paclitaxel solo. En monoterapia, la incidencia fue 6% a 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel.

La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

- **Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad**

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, i.e. en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea. La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recolección de datos y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

- **Hematotoxicidad**

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

- **Reacciones pulmonares**

Se producen reacciones adversas pulmonares graves con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Estas incluyen entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

- **Inmunogenicidad**

En el estudio (BO22227) neoadyuvante-adyuvante del CMP, a una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10,1% (30/96) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos frente a trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes del brazo de trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti- trastuzumab no tiene impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [pCR, por sus siglas en inglés] y la supervivencia libre de eventos [EFS, por sus siglas en inglés]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

- **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

- **Sobredosis**

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de trastuzumab solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas (q3w por sus siglas en inglés) tras una dosis de inicio de 8 mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

Interacciones

- **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

La administración de docetaxel, carboplatino o anastrozol con trastuzumab no pareció afectar la farmacocinética de trastuzumab.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, AP, y doxorubicinol, DOL) no se alteró por la presencia de trastuzumab.

Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro. No se observó ningún efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los resultados de un subestudio de la farmacocinética de capecitabina y cisplatino administrados con o sin trastuzumab sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (p. ej., 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab.

Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

- Embarazo

Se debe evitar Kanjinti® durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. En el periodo poscomercialización se han notificado casos de retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto, asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal mortal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kanjinti® y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Kanjinti®, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con Kanjinti® o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Kanjinti®, es recomendable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario. No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva.

No se ha evidenciado alguna alteración de la fertilidad o daño al feto en los estudios de reproducción en animales.

- Lactancia

Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Kanjinti® y durante los 7 meses después de la última dosis.

- Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Trastuzumab puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Vía de administración:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia.

El tratamiento con Kanjinti® únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.

La formulación de Kanjinti® intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kanjinti® (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina.

La dosis de inicio de Kanjinti® se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso.

La infusión intravenosa de Kanjinti® debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un kit de emergencia disponible.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

- Cáncer de mama metastásico
- Pauta semanal

Dosis de inicio: La dosis de inicio recomendada de Kanjinti® es de 4 mg/kg de peso corporal administrada en una infusión IV durante 90 minutos.

Dosis de mantenimiento: La dosis IV semanal de mantenimiento recomendada de Kanjinti® es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

- Pauta alternativa cada 3 semanas

La dosis IV de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal administrada en infusión IV durante 90 minutos, cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

- Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes de trastuzumab, el paclitaxel o el docetaxel fue administrado el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de las dosis, ver la información para prescribir de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

- Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio pivotal de trastuzumab, se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la información para prescribir de anastrozol o de otros inhibidores de la aromataasa).

- Cáncer de mama precoz
- Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de Kanjinti® es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Kanjinti® es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis (inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

- Cáncer gástrico avanzado
- Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso corporal cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM deben ser tratados con Kanjinti® hasta progresión de la enfermedad.

Los pacientes con CMP deben ser tratados con Kanjinti® durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año.

Los pacientes con CGA deben ser tratados con Kanjinti® hasta progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti® y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo planeado. Las dosis de mantenimiento posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de Kanjinti® y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Kanjinti® (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterapéuticos, pero deben ser

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a neutropenia durante estos periodos. Se deben considerar las instrucciones específicas sobre la reducción o retrasos de la dosis de la quimioterapia.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial Y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Kanjinti®, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Poblaciones especiales:

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica:

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica. No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de trastuzumab en la población pediátrica.

Incompatibilidades:

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección de Reconstitución.

No diluir con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

Precauciones especiales de conservación:

Conservar en refrigeración (de 2°C a 8°C).

Para las condiciones de conservación tras la apertura del medicamento, ver sección de Reconstitución.

Solución reconstituida

- Viales de 150 mg y 420 mg de un solo uso

Tras la reconstitución con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas de 2°C a 8°C. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser descartado.

Las soluciones de Kanjinti® para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión de Kanjinti® deben ser empleadas inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado tras la reconstitución y dilución a menos que estas tengan lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación en uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida no se debe congelar.

- Viales de 420 mg de varios usos

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de la reconstitución con agua bacteriostática para inyección la solución reconstituida de Kanjinti® 420 mg, es estable por 28 días si se almacena de 2°C a 8°C en un refrigerador. Luego de 28 días, toda solución reconstituida restante se debe descartar.

Kanjinti® debe reconstituirse con agua estéril para inyección cuando vaya a administrarse a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico. Si

Kanjinti® se reconstituye con agua estéril para inyección, sólo se debe usar una dosis por vial y la porción que no se haya utilizado deberá ser descartada.

Las soluciones de Kanjinti® para infusión intravenosa son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, durante 24 horas a temperatura no superior a 30°C.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:

Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

Reconstitución:

Kanjinti® se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. La producción de espuma excesiva durante la reconstitución o la agitación de la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Kanjinti® que se pueda extraer del vial.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 150 mg de un solo uso

Cada vial de Kanjinti® se reconstituye con 7,2 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 7,4 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de un solo uso

Cada vial de Kanjinti® se reconstituye con 20 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución.

- Instrucciones para reconstitución del vial de 420 mg de varios usos

Cada vial de Kanjinti® se reconstituye con 20 mL de agua bacteriostática para inyección que contiene alcohol bencílico al 1,1% (suministrada). Esto produce una solución de 21 mL para uso en una dosis múltiple que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Se debe evitar el empleo de otros disolventes para reconstitución, excepto agua estéril para inyección en pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico.

Instrucciones para reconstitución:

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen apropiado (como se indica abajo) de agua estéril para inyección (vial de un solo uso) y agua bacteriostática para



inyección (vial de varios usos) en el vial que contiene Kanjinti® liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. Kanjinti® reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente exenta de partículas visibles.

Dilución de la solución reconstituida:

Se determinará el volumen de solución requerida:

- con b a s e en la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = (Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial o 2 mg/kg para dosis de mantenimiento)) / (21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida))

- con b a s e en la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Volumen (mL) = (Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial o 6 mg/kg para dosis de mantenimiento)) / (21 (mg/mL, concentración de la solución reconstituida))

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 0,9%. No se deben emplear soluciones de glucosa. La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

La eliminación del medicamento no utilizado o materiales de desecho se realizará de acuerdo con la normativa local.

No se han observado incompatibilidades entre Kanjinti® y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

De acuerdo con información allegada relacionada con la versión 1.0 del PGR se considera que los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia.

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. Por lo tanto, de

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.2.3 ZUMAB

Expediente : 20132084
Radicado : 2017117142 / 20181009404 / 20191118995
Fecha : 21/06/2019
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

- Cada vial contiene 150mg de trastuzumab
- Cada vial contiene 440mg de trastuzumab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para infusión

Indicaciones:

Tratamiento del cáncer de mama:

Cáncer de Mama Metastásico (CMM): TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Carcinoma de Mama Metastásico con sobreexpresión de HER2 10:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia contra su enfermedad metastásica10.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia contra su enfermedad metastásica10.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa en los que presenten Carcinoma de Mama Metastásico con positividad de receptores hormonales10.

Cáncer de Mama Precoz (CMP):

TRASTUZUMAB está indicado para el tratamiento del carcinoma de mama precoz (incipiente) HER2- positivo10:

- Después de cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede) 10.
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel10.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino10.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de TRASTUZUMAB adyuvante en el carcinoma de mama localmente avanzado (incluido el cáncer inflamatorio) o tumores >2 cm de diámetro10.

Tratamiento del Carcinoma gástrico avanzado:

TRASTUZUMAB en combinación con capecitabina o 5- fluorouracilo I.V. y un derivado del platino está indicado como tratamiento de pacientes con adenocarcinoma del estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no hayan recibido previamente tratamiento anticanceroso de su enfermedad metastásica10.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Trastuzumab está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al Trastuzumab o a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes¹⁰.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno¹⁷.

Precauciones y advertencias:

El tratamiento con Trastuzumab debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos¹⁰.

Reacciones relacionadas con la infusión:

Tras la administración de la formulación I.V. de Trastuzumab se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) ¹⁰.

- La premedicación puede contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. de Trastuzumab han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. La interrupción de la infusión I.V. Puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede reanudarse la infusión¹⁰.
- Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves¹⁰.
- En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente¹⁰.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Trastuzumab¹⁰.

- Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo¹⁰.
- Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe comportan dicho riesgo, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia¹⁰.
- Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Trastuzumab a estos pacientes¹⁰.

Disfunción cardíaca - Consideraciones Generales:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Los pacientes tratados con Trastuzumab pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos episodios se han observado en pacientes tratados con Trastuzumab en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado. Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI <55%, edad avanzada¹⁰.
- El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, edad elevada) exige precaución especial. Dado que su semivida es de 28-38 días, el Trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 27 semanas tras la retirada de Trastuzumab¹⁰.
- Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Trastuzumab también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta 27 semanas después de retirado Trastuzumab¹⁰.
- Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente. Los pacientes candidatos al tratamiento con Trastuzumab, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiografía (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes con disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Trastuzumab¹⁰.
- Si la FEVI cae en 10 puntos del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trastuzumab y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trastuzumab, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos¹⁰.
- La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trastuzumab¹⁰.
- No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trastuzumab en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trastuzumab, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la Insuficiencia Cardíaca (IC). La retirada de Trastuzumab debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos¹⁰.
- En los estudios clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en un inhibidor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de la angiotensina (BRA) y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trastuzumab prosiguieron el tratamiento con Trastuzumab sin nuevos efectos cardíacos¹⁰.

Carcinoma de Mama Metastásico (CMM):

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente a pacientes con Carcinoma de Mama Metastásico¹⁰.

Carcinoma de Mama Precoz (CMP):

- En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trastuzumab¹⁰.
- Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trastuzumab o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI¹⁰.
- Se excluyó de los estudios clínicos con Trastuzumab como tratamiento adyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, ICC (NYHA II - IV) en el pasado o en ese momento, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos¹⁰.

Tratamiento adyuvante:

- Trastuzumab y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante¹⁰.
- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trastuzumab se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas¹⁰.
- La incidencia fue más pronunciada cuando Trastuzumab se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses¹⁰.
- Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron 10:
 - Edad avanzada (>50 años) 10.
 - Cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%)¹⁰.
 - Cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel¹⁰.
 - Tratamiento con Trastuzumab y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos¹⁰.
 - En pacientes tratados con Trastuzumab después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antraciclinas antes de comenzar la administración de Trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) alto¹⁰.

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante:

- En pacientes con Carcinoma de Mama Precoz aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trastuzumab y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia¹⁰.
- La dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina) 10.
- Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años¹⁰.

Reacciones adversas:

En general, los eventos adversos más comunes para el medicamento de referencia están relacionados con reacciones relacionadas con la infusión, fiebre, escalofríos, los cuales ocurren en aproximadamente el 40% de los pacientes durante la infusión inicial^{2,17}. Otras reacciones relacionadas con el uso de Trastuzumab incluyen náuseas, vómito, dolor en el sitio del tumor, dolor de cabeza, mareo, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia, estas reacciones suelen ser leves o moderadas y rara vez requieren la interrupción del tratamiento^{2,17}. Se puede utilizar acetaminofén, difenilhidramina, y meperidina, con o sin reducción de la tasa de infusión del Trastuzumab^{2,17}. En caso de presentarse síntomas relacionados con la infusión, las dosis posteriores deben administrarse más lentamente durante 90 minutos. La infusión durante 30 minutos es apropiada si los síntomas disminuyen^{2,17}.

El evento adverso agudo más frecuente es la reacción de hipersensibilidad durante la infusión^{2,17}. La aparición de disfunción cardíaca puede ser una preocupación importante en la minoría de pacientes y la suspensión definitiva del Trastuzumab después de cardiotoxicidad podría favorecer la recurrencia o progresión de la enfermedad^{2,17}. En general la terapia con Trastuzumab es bien tolerada^{2,17}.

Reliance Life Sciences Pvt realizó estudio clínico con el Trastuzumab y lo comparó con el de referencia, se incluyeron en el análisis de seguridad del estudio un total de 104 sujetos; 82 para el brazo del Trastuzumab de Reliance y 22 en el brazo del Trastuzumab de referencia. Hubo 55 sujetos en el brazo del Trastuzumab de Reliance (67,07%) y 13 (59,09%) sujetos en el brazo de referencia con al menos un Evento Adverso Emergente (TEAE) durante el tratamiento en el estudio. En el brazo de Trastuzumab de Reliance 20 sujetos (24,39%) y en el brazo Reference 8 sujetos (36,36%) presentaron al menos un TEAE relacionado con la medicación del estudio. El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon, se encontró que no era significativa la diferencia a nivel estadístico ($p > 0,05$) 16.

Según el Sistema de Clasificación por Órgano (SOC) en el brazo de Trastuzumab de Reliance, el Evento Adverso (TEAE) que más comúnmente se informó (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y condiciones de administración [25 (30,49%)], seguido de trastornos del sistema nervioso [22 (26,83%)], trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [17 (20,73%)], trastornos de la sangre y del sistema linfático [15 (18,29%)] y trastornos gastrointestinales [14 (17,07%)]. De igual manera en el brazo de medicamento de referencia, los TEAE más comúnmente notificados (incidencia $\geq 5\%$) se relacionaron con trastornos generales y con condiciones del sitio de administración [9 (40,91%)] seguidos de

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos del sistema nervioso [4 (18,18%)], Trastornos gastrointestinales [4 (18,18%)] e infecciones e infestaciones [4 (18,18%)] y trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo [3 (13,64%)] 16.

En este estudio, se reportaron 16 eventos adversos graves (SAE). De los cuales 8 sujetos (9,76%) en el brazo Trastuzumab de Reliance y 5 sujetos (22,73%) en el brazo del medicamento de Referencia. La incidencia de SAEs fue más en Brazo del medicamento de referencia que en el brazo de Trastuzumab de Reliance. Se informó un total de 5 muertes en el estudio, es decir 3 (3,66%) en el brazo del Trastuzumab de Reliance y 2 (9,09%) en el brazo del medicamento de referencia. Tres (3) sujetos (3,66%) del brazo Trastuzumab de Reliance y uno (4,55%) del brazo del medicamento de Referencia descontinuaron el estudio debido a un evento adverso 16.

Las reacciones relacionadas con la infusión y los eventos adversos relacionados con trastornos cardiovasculares se monitorizaron durante el estudio. No se observaron nuevos problemas de seguridad durante el estudio. El perfil de eventos adversos en los dos brazos estaba en línea con el conocido perfil de fármaco de referencia (innovador). El porcentaje de sujetos con eventos adversos en cada brazo se compararon por significación estadística y la diferencia se encontró que no era significativa ($p > 0,05$).

En este estudio, la evaluación de la inmunogenicidad se realizó mediante la técnica ELISA. La evaluación del anticuerpo anti-fármaco (ADA) se realizó utilizando el kit ELISA de Krishgen biosystems. El método emplea la técnica de inmunoensayo cualitativo enzima en sandwich. Se analizó un total de 53 sujetos que recibieron Trastuzumab de Reliance (44 muestras) y el producto de referencia (innovador) (8 muestras) para el título de anticuerpos. Durante el análisis, no se encontraron muestras positivas para Trastuzumab de Reliance ni anticuerpos de referencia de unión a fármacos. En este estudio, no se notificaron nuevas observaciones clínicas importantes, mediadas inmunológicamente, relacionadas con la seguridad o la eficacia 16.

Resumen de Eventos Adversos por Tratamiento Trastuzumab de Reliance [población de seguridad (N = 82)]									
Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance			Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Reliance		
		n	(%)	E			n	(%)	E
	Sujetos con al menos un evento adverso	56	68.29%	196		gastroesofágico			
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático	15	18.29%	24		Ulceración de la boca	0	0.00%	0
	Anemia	7	8.54%	9		Náusea	2	2.44%	2
	Eosinofilia	1	1.22%	1		Dolor de muelas	1	1.22%	1
	Leucopenia	2	2.44%	5		Vómito	0	0.00%	0
	Neutropenia	6	7.32%	9		Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	25	30.49%	29
	Trombocitopenia	0	0.00%	0		Astenia	6	7.32%	6
	Trastornos cardíacos	0	0.00%	0		Dolor en el pecho	3	3.66%	3
	Disfunción ventricular izquierda	0	0.00%	0		escalofríos	1	1.22%	1
	Trastornos oculares	1	1.22%	1		Muerte	3	3.66%	3
	Diplopia	1	1.22%	1		Edema facial	1	1.22%	1
	Desórdenes gastrointestinales	14	17.07%	20		Fatiga	1	1.22%	1
	Distensión abdominal	0	0.00%	0		Inflamación mucosa	0	0.00%	0
	Dolor abdominal	2	2.44%	5		Edema periférico	2	2.44%	2
	Dolor abdominal superior	0	0.00%	0		Dolor	4	4.88%	4
	Ascitis	1	1.22%	1		Pirexia	8	9.76%	8
	Estreñimiento	1	1.22%	1		úlceras	0	0.00%	0
	Diarrea	5	6.10%	5		Trastornos hepato biliares	1	1.22%	1
	gastritis	2	2.44%	2		Hepatitis	1	1.22%	1
	Enfermedad de reflujo	2	2.44%	3		Infecciones e infestaciones	12	14.63%	14

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema corporal	Termino preferido	Trastornos de Relieve		
		n	(%)	E
	Celulitis	0	0.00%	0
	Epiglottitis	1	1.22%	1
	Gastroenteritis	0	0.00%	0
	Herpes zoster	2	2.44%	2
	Absceso hepático	1	1.22%	1
Infecciones del tracto respiratorio inferior		n		
	Nasofaringitis	2	2.44%	2
	Neumonía	0	0.00%	0
	Choque séptico	0	0.00%	0
	Infección de las vías respiratorias superiores	2	2.44%	2
	Infección de las vías urinarias	3	3.66%	3
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento		2	2.44%	2
	Fractura	1	1.22%	1
	Hemorragia subdural	1	1.22%	1
Investigaciones		3	3.66%	4
	Calcio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
Creatinina sanguínea aumentada		0	0.00%	0
	Aumento de glucosa en la sangre	1	1.22%	1
	Potasio sanguíneo disminuido	1	1.22%	1
	Aumento de la urea sanguínea	0	0.00%	0
	Se ha reducido el peso	1	1.22%	1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		1	1.22%	1
	Disminución del apetito	0	0.00%	0
	Hipocalcemia	1	1.22%	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		17	20.73%	24
	Dolor de espalda	5	6.10%	5
	Espasmos musculares	4	4.88%	5
	Dolor torácico musculoesquelético	1	1.22%	1
	Dolor musculoesquelético	1	1.22%	1
	Mialgia	3	3.66%	3

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Referencia		
		n	(%)	E
	Dolor en el cuello	1	1.22%	1
	Dolor en las extremidades	7	8.54%	8
	Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	1	1.22%	1
	Progresión de la neoplasia maligna	1	1.22%	1
	Síndrome paraneoplásico	0	0.00%	0
	Trastornos del sistema nervioso	22	26.83%	41
	Sensación de ardor	1	1.22%	1
	Dolor de cabeza	1	1.22%	1
	Hipoestesia	6	7.31%	6
	Neuralgia	3	3.66%	3
	Neuropatía periférica	14	17.07%	23
	Neuralgia occipital	1	1.22%	1
	Parestesia	2	2.44%	2
	Neuropatía sensorial periférica	2	2.44%	2
	Desórdenes psiquiátricos	4	4.88%	5
	Ansiedad	2	2.44%	2
	Insomnio	2	2.44%	3
	Trastornos renales y urinarios	0	0.00%	0
	hematuria	0	0.00%	0
	Trastornos del sistema reproductivo y de la mama	2	2.44%	2
	Dolor en el seno	1	1.22%	1
	Inflamación de los senos	1	1.22%	1
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	10	12.20%	12
	broncoespasmo	2	2.44%	2
	tos	3	3.66%	5
	Díscnea	3	3.66%	3
	Tos productiva	1	1.22%	1
	Embolia pulmonar	1	1.22%	1
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	9	10.98%	12
	Alopecia	8	9.76%	10
	Eczema	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Referencia		
		n	(%)	E
	Descoloración de la piel	1	1.22%	1
	Trastornos vasculares	3	3.66%	3
	Hipertensión	2	2.44%	2
	Tromboflebitis	1	1.22%	1

Sistema corporal	Termino preferido	Trastuzumab de Referencia		
		n	(%)	E
N: Número de sujetos en la población; n: número de sujetos; E: número de eventos. Los porcentajes se calcularon usando el número de sujetos en la población de seguridad para cada tratamiento como denominador (% = n / N * 100)				

Interacciones:

Agentes antineoplásicos (por ejemplo, antraciclinas [p. Ej., Doxorrubicina]

Se ha informado en la bibliografía sobre el riesgo de disfunción cardíaca sintomática aumenta en pacientes que recibieron Trastuzumab (medicamento de referencia) en combinación con agentes quimioterapéuticos.

La incidencia y la gravedad pueden ser mayores cuando Trastuzumab se utiliza con antraciclinas que contienen regímenes de quimioterapia. Para los pacientes que se encuentran en tratamiento con Trastuzumab se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Paclitaxel

Se ha informado que el paclitaxel puede elevar los niveles de fármaco de referencia. Se justifica una estrecha vigilancia clínica de los signos de disfunción cardíaca.

Condición de venta: Venta con fórmula médica-Us o Institucional

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. 2018023209 con el fin de reconsiderar la decisión descrita en dicha resolución para el producto ZUMAB® con composición: “Cada vial contiene 150mg de trastuzumab y cada vial contiene 400mg de trastuzumab”, por las razones descritas por el interesado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado debe allegar resumen de acuerdo a la Guía para la presentación de la evaluación farmacológica para medicamento biológico Código: ASS-RSA-GU063 Versión: 00 y el Formato de presentación de evaluación farmacológica para medicamentos biológicos – SEMNNIMB Código: ASS-RSA-FM110 Versión: 01, para seguir con el estudio del trámite.

3.2.4 ADALIM® ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, 40 MG/0.8 ML

Expediente : 20152334
Radicado : 20181205858 / 20191091153 / 20191125867
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Laboratorios La Santé

Composición:
Cada jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40mg de Adalimumab

Forma farmacéutica:
Solución para Inyección

Indicaciones:

Adultos:

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

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

Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de ea). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir aines.

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

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad de crohn: en pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de crohn.

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

Hidradenitis supurativa: adalimumab está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la hs.

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

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil - artritis idiopática juvenil poliarticular: adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pjia, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo
O en combinación con metotrexato.

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

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves; Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV). No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Precauciones: Antes de iniciar la terapia con Adalimumab los pacientes deben ser evaluados para infección tuberculosa mediante radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina. Si se diagnostica TBC no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab hasta tanto no se haya realizado el tratamiento antituberculoso adecuado. Episodios neurológicos: los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo Síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Adalimumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con posible reactivación del virus de la Hepatitis-B en portadores crónicos del virus, especialmente en pacientes que reciben concomitantemente medicamentos inmunosupresores. Adalimumab, así como otros bloqueadores del TNF-Alfa han sido asociados con la aparición de neoplasias incluyendo linfomas, con una mayor frecuencia en pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores.

Advertencias: Se han reportado reacciones alérgicas incluso anafilaxia en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab; de igual forma, existen reportes de reacciones hematológicas incluyendo anemia aplásica en pacientes tratados con este tipo de medicamentos. Infecciones bacterianas serias, así como infecciones virales y micóticas han sido reportadas con el uso de bloqueadores del TNF-Alfa; adalimumab no debe iniciarse en pacientes con alguna infección activa hasta tanto esta no haya sido adecuadamente controlada. Adalimumab debe suspenderse si se desarrolla una infección seria o sepsis durante el tratamiento e iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica adecuada hasta que la infección sea controlada. La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab ha sido más alta que para los individuos menores de 65 años. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en las personas de edad avanzada se debe tenerse precaución especial al tratar este grupo poblacional.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas (en ensayos clínicos): en un estudio clínico realizado con el biosimilar de Zydus-Cadila (Exemptia®) comparativamente con el producto de referencia (Humira®) {A prospective, randomized, double-blind, multicentre, parallel-group, active controlled study to compare efficacy and safety of biosimilar adalimumab (Exemptia; ZRC-3197) and adalimumab (Humira) in patients with rheumatoid arthritis. International Journal of Rheumatic Diseases 2015;1-12 } en 120 pacientes con artritis reumatoide se reportaron 28 efectos secundarios en 17 sujetos: 13 eventos en 7 sujetos del grupo del biosimilar y 15 efectos en 10 sujetos del grupo de referencia. Pirexia, cefalea y tos fueron los principales efectos adversos reportados comúnmente en ambos grupos; la mayoría fueron de intensidad leve, no relacionados directamente con el medicamento. Tres sujetos en cada grupo experimentaron al menos un efecto posiblemente relacionado y el total de ellos se resolvieron completamente.

Efectos adversos adicionales reportados en el estudio clínico fueron: disnea, infecciones micóticas, gastritis, cefalea, reacciones en el sitio de la inyección, edemas articulares, alteraciones del ciclo menstrual, polaquiuria, tuberculosis, fiebre, rash, infecciones del tracto urinario, vómito, malestar y dolor abdominal, hipertensión, dolores articulares, astenia, tos, dolor torácico, diarrea y dispepsia.

En ensayos clínicos publicados en la literatura, así como en la información de prescripción de diferentes agencias regulatorias, han sido reportados otros efectos adversos, reportados de acuerdo con la frecuencia de reporte de la siguiente manera: >10%, 1% a 10%, <1%.

Frecuencia > 10%: cefalea, rash cutáneo, desarrollo de anticuerpos, reacciones en el sitio de inyección (eritema, prurito, hemorragias, dolor, edema), infecciones respiratorias.

Frecuencia 1% a 10%: hipertensión, fibrilación auricular, arritmias, dolor torácico, enfermedad coronaria, trombosis venosa profunda, infarto del miocardio, palpitaciones, pericarditis, taquicardia, confusión, parestesias, celulitis, erisipelas, hiperlipidemia, náusea, vómito,



trastornos menstruales, malestar abdominal, infecciones gastrointestinales, incremento de fosfatasa alcalina, reacciones de hipersensibilidad, dolor muscular.

Frecuencia <1%: abscesos, angioedema, anemia aplásica, diferentes infecciones bacterianas, carcinoma de células basales, insuficiencia cardíaca, accidente cerebro vascular, eritema multiforme, hepatitis B reactivación, leucemia, leucopenia, síndrome similar a lupus.

Interacciones:

No se han detectado cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del metotrexate cuando se administra concomitantemente con Adalimumab. En ensayos clínicos publicados no se han observado interacciones entre el Adalimumab y otros FARMES de uso frecuente como sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida, así como con glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos. Evítese el uso concomitante con abatacept, anakinra, BCG intravesical, belimumab, canakinumab, certolizumab, infliximab, natalizumab, pimecrolimus, tacrolimus, tocilizumab, rilonacept, tofacitinib, vedolizumab y vacunas.

Vía de administración:

Subcutánea únicamente (S.C.)

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación: Adultos: Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondilitis anquilosante: La dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. El metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab. En artritis reumatoide, en ausencia de tratamiento concomitante con MTX, se puede aumentar la frecuencia de la dosificación a 40 mg una vez a la semana. Enfermedad de Crohn: El régimen de dosificación se inicia con 160 mg en el día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Posteriormente, otras dos semanas más tarde (día 29) se inicia una dosis de mantenimiento de 40 mg en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores durante el tratamiento con Adalimumab. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. Colitis Ulcerativa: La dosificación inicial en colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg administrados en la semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2. Después del tratamiento inicial la dosis recomendada es de 40 mg subcutáneos en semanas alternas. En algunos casos, si se detecta disminución de la respuesta clínica, se puede incrementar la frecuencia de dosificación a 40 mg una vez a la semana. La respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento; Adalimumab debe continuarse solamente en aquellos pacientes que han presentado adecuada respuesta durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Psoriasis en Placas: se recomienda iniciar con una dosis de 80 mg seguidos por 40 mg en semanas alternas, iniciando una semana después de la dosis inicial. **Pediatría:** Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular: La dosis recomendada por la FDA para pacientes de 4 a 17 años de edad se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexato, glucocorticoides, salicilatos, AINEs o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab: Pacientes pediátricos (4 a 17 años) con peso de 15 a <30 Kg administrar 20 mg en semanas alternas; pacientes con 30 o más Kg de peso, administrar 40 mg en semanas alternas. En la Unión Europea la dosis recomendada en artritis idiopática juvenil poliarticulares la siguiente: niños de 4 a 12 años administrar 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 40 mg administrados en semanas alternas, por inyección subcutánea. Adalimumab no se ha estudiado en niños menores de 2 años que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular. Para adolescentes de 13 a 17 años, se administra una dosis de 40 mg en

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



semanas alternas independientemente del área de superficie corporal. Es de esperarse una respuesta clínica adecuada tras 12 semanas de tratamiento; debe reconsiderarse cuidadosamente el tratamiento en un paciente que no responda adecuadamente en este tiempo. Enfermedad de Crohn en pediatría: Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 20 mg en semanas alternas; Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 10 mg en semanas alternas. Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (día 15). Dos semanas después (día 29) comenzar una dosis de mantenimiento de acuerdo con el siguiente esquema: Enfermedad de Crohn severamente activa, 40 mg en semanas alternas. Enfermedad de Crohn moderadamente activa, 20 mg en semanas alternas. Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada. Adalimumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con Enfermedad de Crohn.

Grupo Etario: Adultos y niños mayores de 4 años.

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. 2019002211 emitido mediante Acta No. 19 de 2018, numeral 3.2.2.1, 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. 20191091153
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191091153

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado 20191125867 del 04/07/2019.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 ERLEADA TABLETAS RECUBIERTAS 60 MG

Expediente : 20137853
Radicado : 20191117590
Fecha : 20/06/2019
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 60mg de Apalutamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Apalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-crpc) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (tdp), en estadio funcional ecog 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico psadt < 10 meses.

Contraindicaciones:

Contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Convulsiones: discontinuar permanentemente erleada tm en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

Ocurrió convulsión en el 0.2% de los sujetos que recibieron erleada tm en estudios clínicos.

En estos estudios, se excluyeron a los sujetos con antecedente de convulsión o factores predisponentes para la convulsión.

En un estudio aleatorizado, estudio 1, dos sujetos tratados con erleada tm experimentaron una convulsión. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la re-administración de erleada tm a pacientes que experimentaron una convulsión.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CCDS 03 de Mayo 2019 allegado mediante radicado 20191117590
- Información para prescribir versión CCDS 03 de Mayo 2019 allegado mediante radicado 20191117590

Nuevas indicaciones:

Erleada™ es un inhibidor del receptor de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC, por sus siglas en inglés).

Apalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nm-CRPC, por sus siglas en inglés) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de deprivación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT ≤ 10 meses.

Nuevas precauciones y advertencias

Caídas y fracturas

Pacientes con nmCRPC

Monitorear y manejar a los pacientes en riesgo de fracturas de acuerdo con las guías de tratamiento establecidas y considerar el uso de terapias dirigidas a hueso.

En un estudio aleatorizado, SPARTAN, se reportó fractura en el 11.7% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 6.5% de los sujetos tratados con placebo. La mitad de los sujetos experimentaron una caída dentro de los 7 días previos al evento de la fractura en ambos grupos de tratamiento. Se reportaron caídas en el 15.6% de los sujetos tratados con

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Erleada™ frente al 9.0% de los sujetos tratados con placebo. Evaluar a los pacientes debido al riesgo de fractura y caída.

Eventos cardiovasculares isquémicos

Pacientes con mCSPC

Monitorear los signos y síntomas de la cardiopatía isquémica. Optimizar el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, diabetes o dislipidemia.

En un estudio aleatorizado, TITAN, los eventos isquémicos cardiovasculares ocurrieron en el 4% de los pacientes tratados con Erleada™ y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Dos pacientes en cada grupo murieron por un evento cardiovascular isquémico. La mayoría de los pacientes en TITAN tenían factores de riesgo cardíaco.

Convulsiones

Discontinuar permanentemente Erleada™ en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

En dos estudios aleatorizados, SPARTAN y TITAN, cinco sujetos (0.4%) tratados con Erleada™ y dos sujetos (0.2%) tratados con placebo experimentaron una convulsión. En estos estudios, los sujetos con antecedente de convulsiones o con factores que predisponen a las convulsiones fueron excluidos. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la re-administración de Erleada™ a pacientes que experimentaron una convulsión.

Nuevas reacciones adversas

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de apalutamida basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con apalutamida no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC)

TITAN, un estudio clínico aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló pacientes que tenían mCSPC. En este estudio, los pacientes recibieron Erleada™ en una dosis de 240 mg al día o placebo. Todos los pacientes en el estudio TITAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. La mediana de la duración de la exposición fue 20 meses (rango: 0 a 34 meses) en pacientes que recibieron Erleada™ y de 18 meses (rango: 0.1 a 34 meses) en pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥15%) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con mayor frecuencia (≥ 2%) en el grupo de Erleada™ fueron artralgia, fatiga, erupción, hipertensión y sofocos.

Diez pacientes (2%) que fueron tratados con Erleada™ y 16 pacientes (3%) tratados con placebo murieron a causa de eventos adversos (dentro de los 30 días de la última dosis). Se discontinuó Erleada™ debido a las reacciones adversas en el 8% de los pacientes, más comúnmente por erupción (2%).

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de Erleada™ en TITAN que ocurrieron con un incremento absoluto de la frecuencia ≥ 2% en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

sistema de clasificación de órganos y frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas en TITAN (mCSPC)

Sistema de clasificación de órganos		ERLEADA™ N=524		Placebo N=527	
Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración					
Fatiga ²	Muy frecuente	19.7	1.5	16.7	1.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia ²	Muy frecuente	17.4	0.4	14.8	0.9
Espasmo muscular	Frecuente	3.1	0	1.9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹	Muy frecuente	27.9	6.3	8.9	0.8
Prurito	Muy frecuente	10.7	0.2	4.6	0.2
Trastornos del sistema nervioso					
Disgeusia	Frecuente	3.2	0	0.6	0
Convulsión	Poco frecuente	0.6	0.2	0.4	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipercolesterolemia	Frecuente	4.6	0.4	0.8	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.4	0.6	1.3	0.4
Trastornos cardíacos					
Cardiopatía isquémica ³	Frecuente	4.4	2.3 ⁴	1.5	0.6 ⁴
Trastornos vasculares					
Sofocos	Muy frecuente	22.7	0	16.3	0
Hipertensión	Muy frecuente	17.7	8.4	15.6	9.1
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	Frecuente	9.4	0.2	6.1	0.2
Trastornos endocrinos					
Hipotiroidismo ⁵	Frecuente	6.5	0	1.1	0

Incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción pruriginosa, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción por fármacos, ulceración bucal, erupción pustular, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.
De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.
Incluye angina de pecho, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, arterioesclerosis de la arteria coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, isquemia de miocardio.
Incluye grados 3-5
Incluye hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de tri-yodo-L-tironina.

Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-CRPC)

SPARTAN, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló sujetos que tenían nm-CRPC. En este estudio, los sujetos recibieron Erleada™ en una dosis de 240 mg al día en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en el grupo de tratamiento y placebo con ADT en el grupo de control.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 15\%$) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con más frecuencia ($\geq 2\%$) en el grupo de Erleada™ fueron fatiga, erupción cutáneo, disminución del peso, artralgia y caída.

Se reportaron discontinuaciones debido a los eventos adversos en el 11% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 7% de los sujetos tratados con el placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio desde el análisis basal de la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer de Próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés)

para la puntuación total o cualquiera de las subescalas entre los sujetos con Erleada™ adicionado a ADT frente al placebo con ADT. En el momento del análisis, el 61% de los sujetos todavía estaba con Erleada™ y el 30% de los sujetos seguía con placebo.

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas en el grupo de Erleada™ en SPARTAN que ocurrieron con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Los reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se describen en orden de frecuencia descendente.

Tabla 2: Reacciones adversas debido a Erleada™ en SPARTAN

Erupción cutánea

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, la erupción cutánea asociado con Erleada™ se describió con mayor frecuencia como macular o máculo-papular. Se reportaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26% de los sujetos tratados con Erleada™ frente al 8% de los sujetos tratados con placebo. Se reportaron erupciones cutáneas de Grado 3 (definidas con una cobertura $> 30\%$ del área de superficie corporal [ASC]) con el tratamiento de Erleada™ (6%) frente al placebo (0.5%). No se reportaron eventos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

La aparición de erupción cutánea ocurrió a una mediana de 83 días de tratamiento con Erleada™ y se resolvió dentro de una mediana de 78 días desde la aparición de la erupción en el 78% de los sujetos. La erupción generalmente se manejó con antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos, y el 19% de los sujetos recibió corticosteroides sistémicos. Entre los sujetos con erupción cutánea, la interrupción de la dosis ocurrió en el 28% y la reducción de la dosis ocurrió en el 14%. De los pacientes que discontinuaron la dosis, el 59% experimentó recurrencia de la erupción al reintroducir Erleada™. La erupción cutánea conllevó a la discontinuación del tratamiento con Erleada™ en el 7% de los sujetos que experimentaron erupción cutánea.

Hipotiroidismo

En los datos combinados de dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, se reportó hipotiroidismo en el 8% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 2% de los sujetos tratados con placebo basado en las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. No hubo reacciones adversas de grado 3 o 4. El hipotiroidismo ocurrió en el 30% de los sujetos que ya recibían terapia de reemplazo tiroideo en el grupo de Erleada™ y en el 3% de los sujetos en el grupo del placebo. En los sujetos que no recibieron terapia de reemplazo tiroideo, ocurrió hipotiroidismo en el 7% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 2% de los sujetos tratados con el placebo. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando es clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse la dosis.

Anormalidades de laboratorio

En SPARTAN, se observó hipercolesterolemia en el 6.1% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 1.5% de los sujetos tratados con placebo. Se observó hipertrigliceridemia en el 3.5% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 0.8% de los sujetos tratados con el placebo.

Nuevas interacciones



Medicamentos que inhiben CYP2C8

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la $C_{\text{máx}}$ de apalutamida disminuyó en un 21% mientras que el AUC aumentó en un 68% después de la administración conjunta de Erleada™ como una dosis única de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8). Las simulaciones sugieren que el gemfibrozilo puede aumentar la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 32% y 44%, respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más el metabolito activo no unido ajustado a la potencia), la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 19 y 23%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considerar reducir la dosis de Erleada™ basado en la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben CYP3A4

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la $C_{\text{máx}}$ de apalutamida disminuyó en un 22%, mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de Erleada™ como una dosis única de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4). Las simulaciones sugieren que el ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 38% y 51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 23% y 28%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considere reducir la dosis de Erleada™ basado en la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP3A4 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o CYP2C8

Los efectos de los inductores de CYP3A4 o CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado *in vivo*. Las simulaciones sugieren que la rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) puede disminuir la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC pueden disminuir en un 15% y 19%, respectivamente (ver Figura 1).

Agentes de reducción de ácido

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas adecuadas, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

Medicamentos que afectan a los transportadores

In vitro, la apalutamida y su metabolito N-desmetilo son sustratos para la gp-P, pero no para la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que la apalutamida se absorbe completamente después de la administración oral, la gp-P no limita la absorción de la apalutamida y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la gp-P afecte la biodisponibilidad de la apalutamida.

Efecto de Erleada™ en las enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios *in vitro* mostraron que la apalutamida y la N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes de CYP3A4 y CYP2B6, son inhibidores moderados de CYP2B6 y CYP2C8, e inhibidores débiles de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La apalutamida y la N-



desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 y CYP2D6 en concentraciones terapéuticamente adecuadas.

En humanos, Erleada™ es un inductor potente de CYP3A4 y de CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9. En un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel, la administración conjunta de Erleada™ con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles produjo una disminución del 92% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). Erleada™ no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato de CYP2C8 (ver Figura 1). El uso concomitante de Erleada™ con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede producir menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se continúa con la medicación. Si se administra con warfarina, monitorizar la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con Erleada™.

La inducción de CYP3A4 por la apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) también puede ser inducida a través de la activación del receptor X de pregnano nuclear (PXR). La administración concomitante de Erleada™ con medicamentos que son sustratos de UGT puede producir menor exposición a estos medicamentos. Tener precaución si los sustratos de UGT deben administrarse conjuntamente con Erleada™ y evaluar la pérdida de eficacia.

Efecto de apalutamida en los transportadores del fármaco

Apalutamida demostró ser un inductor débil de la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés) clínicamente. Un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel mostró que la administración conjunta de Erleada™ con dosis orales únicas de sustratos transportadores sensibles produjo una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (sustrato de gp-P) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en C_{máx}. (ver Figura 1). El uso concomitante de Erleada™ con medicamentos que son sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 puede producir menor exposición de estos medicamentos. Tenga precaución si los sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 deben administrarse conjuntamente con Erleada™ y evaluar la pérdida de eficacia si se continúa la medicación.

Basado en los datos *in vitro*, no se puede excluir la inhibición del transportador de catión orgánico 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), del transportador de anión orgánico 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y de las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) por la apalutamida y su metabolito N-desmetilo. No se observó *in vitro* la inhibición del transportador de anión orgánico 1 (OAT1, por sus siglas en inglés). Las simulaciones sugieren que la apalutamida no causa cambios clínicamente significativos en la exposición a metformina (sustrato de OCT2/MATEs) y bencilpenicilina (sustrato de OAT3) (ver Figura 1).

Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés)

En los sujetos con mCSPC que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de GnRH) co-administrado con apalutamida, los datos de la PK indicaron que la apalutamida no tuvo efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas indicaciones:

Erleada™ es un inhibidor del receptor de andrógenos indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC, por sus siglas en inglés).

Apalutamida está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico, resistente a la castración (nm-CRPC, por sus siglas en inglés) en quienes haya fracasado el tratamiento de primera línea con terapia de privación androgénica (TDP), en estadio funcional ECOG 0-1 y quienes tengan alto riesgo de desarrollo de metástasis, definida como tiempo de duplicación del antígeno prostático específico PSADT ≤ 10 meses.

Nuevas precauciones y advertencias:

Caídas y fracturas

Pacientes con nmCRPC

Monitorear y manejar a los pacientes en riesgo de fracturas de acuerdo con las guías de tratamiento establecidas y considerar el uso de terapias dirigidas a hueso.

En un estudio aleatorizado, SPARTAN, se reportó fractura en el 11.7% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 6.5% de los sujetos tratados con placebo. La mitad de los sujetos experimentaron una caída dentro de los 7 días previos al evento de la fractura en ambos grupos de tratamiento. Se reportaron caídas en el 15.6% de los sujetos tratados con Erleada™ frente al 9.0% de los sujetos tratados con placebo. Evaluar a los pacientes debido al riesgo de fractura y caída.

Eventos cardiovasculares isquémicos

Pacientes con mCSPC

Monitorear los signos y síntomas de la cardiopatía isquémica. Optimizar el manejo de los factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, diabetes o dislipidemia.

En un estudio aleatorizado, TITAN, los eventos isquémicos cardiovasculares ocurrieron en el 4% de los pacientes tratados con Erleada™ y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. Dos pacientes en cada grupo murieron por un evento cardiovascular isquémico. La mayoría de los pacientes en TITAN tenían factores de riesgo cardíaco.

Convulsiones

Discontinuar permanentemente Erleada™ en pacientes que desarrollen una convulsión durante el tratamiento.

En dos estudios aleatorizados, SPARTAN y TITAN, cinco sujetos (0.4%) tratados con Erleada™ y dos sujetos (0.2%) tratados con placebo experimentaron una convulsión. En estos estudios, los sujetos con antecedente de convulsiones o con factores que predisponen a las convulsiones fueron excluidos. No ocurrieron convulsiones en otros dos estudios que enrolaron a 145 sujetos. No existe experiencia clínica en la re-administración de Erleada™ a pacientes que experimentaron una convulsión.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Nuevas reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron estar razonablemente asociados con el uso de apalutamida basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con apalutamida no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Cáncer de próstata metastásico sensible a la castración (mCSPC)

TITAN, un estudio clínico aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló pacientes que tenían mCSPC. En este estudio, los pacientes recibieron Erleada™ en una dosis de 240 mg al día o placebo. Todos los pacientes en el estudio TITAN recibieron un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) concomitante o se sometieron a una orquiectomía bilateral previa. La mediana de la duración de la exposición fue 20 meses (rango: 0 a 34 meses) en pacientes que recibieron Erleada™ y de 18 meses (rango: 0.1 a 34 meses) en pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥15%) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con mayor frecuencia (≥ 2%) en el grupo de Erleada™ fueron artralgia, fatiga, erupción, hipertensión y sofocos.

Diez pacientes (2%) que fueron tratados con Erleada™ y 16 pacientes (3%) tratados con placebo murieron a causa de eventos adversos (dentro de los 30 días de la última dosis). Se discontinuó Erleada™ debido a las reacciones adversas en el 8% de los pacientes, más comúnmente por erupción (2%).

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas en el grupo de Erleada™ en TITAN que ocurrieron con un incremento absoluto de la frecuencia ≥ 2% en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Las reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1000 a < 1/100) y raros (≥ 1/10000 a < 1/1000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia descendente.

Tabla 1: Reacciones adversas en TITAN (mCSPC)

Sistema de clasificación de órganos		ERLEADA TM N=524		Placebo N=527	
Reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración					
Fatiga ²	Muy frecuente	19.7	1.5	16.7	1.1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia ²	Muy frecuente	17.4	0.4	14.8	0.9
Espasmo muscular	Frecuente	3.1	0	1.9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹	Muy frecuente	27.9	6.3	8.9	0.8
Prurito	Muy frecuente	10.7	0.2	4.6	0.2
Trastornos del sistema nervioso					
Disgeusia	Frecuente	3.2	0	0.6	0
Convulsión	Poco frecuente	0.6	0.2	0.4	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hipercolesterolemia	Frecuente	4.6	0.4	0.8	0
Hipertrigliceridemia	Frecuente	3.4	0.6	1.3	0.4
Trastornos cardíacos					
Cardiopatía isquémica ³	Frecuente	4.4	2.3 ⁴	1.5	0.6 ⁴
Trastornos vasculares					
Sofocos	Muy frecuente	22.7	0	16.3	0
Hipertensión	Muy frecuente	17.7	8.4	15.6	9.1
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	Frecuente	9.4	0.2	6.1	0.2
Trastornos endocrinos					
Hipotiroidismo ⁵	Frecuente	6.5	0	1.1	0
<u>Incluye erupción, erupción maculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción pruriginosa, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción por fármacos, ulceración bucal, erupción pustular, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.</u>					
<u>De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.</u>					
<u>Incluye angina de pecho, infarto de miocardio, infarto agudo de miocardio, oclusión de la arteria coronaria, estenosis de la arteria coronaria, síndrome coronario agudo, arterioesclerosis de la arteria coronaria, prueba de esfuerzo cardíaco anormal, isquemia de miocardio.</u>					
<u>Incluye grados 3-5</u>					
<u>Incluye hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de tri-yodotironina.</u>					

Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración (nm-CRPC)

SPARTAN, un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, enroló sujetos que tenían nm-CRPC. En este estudio, los sujetos recibieron ErleadaTM en una dosis de 240 mg al día en combinación con terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) en el grupo de tratamiento y placebo con ADT en el grupo de control.

Las reacciones adversas más comunes (≥ 15%) reportadas en el estudio clínico aleatorizado que ocurrieron con más frecuencia (≥ 2%) en el grupo de ErleadaTM fueron fatiga, erupción cutáneo, disminución del peso, artralgia y caída.

Se reportaron discontinuaciones debido a los eventos adversos en el 11% de los sujetos tratados con ErleadaTM y en el 7% de los sujetos tratados con el placebo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el cambio desde el análisis basal de la Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer de Próstata (FACT-P, por sus siglas en inglés) para la puntuación total o cualquiera de las subescalas entre los sujetos con ErleadaTM adicionado a ADT frente al placebo con ADT. En el momento del análisis, el 61% de los sujetos todavía estaba con ErleadaTM y el 30% de los sujetos seguía con placebo.

La Tabla 2 muestra las reacciones adversas en el grupo de Erleada™ en SPARTAN que ocurrieron con un aumento absoluto $\geq 2\%$ en la frecuencia en comparación con el placebo o fueron eventos de especial interés. Los reacciones adversas también están descritas por el sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) y raros ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se describen en orden de frecuencia descendente.

Tabla 2: Reacciones adversas debido a Erleada™ en SPARTAN

<u>Sistema de clasificación de órganos</u>		ERLEADA™ N=803		Placebo N=398	
	<u>Categoría de frecuencia</u>	Todos los grados %	Grado 3-4 %	Todos los grados %	Grado 3-4 %
Reacción adversa					
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración					
Fatiga ⁴	<u>Muy frecuente</u>	30.4	0.9	21.1	0.3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Artralgia ⁴	<u>Muy frecuente</u>	15.9	0	7.5	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción cutánea ¹	<u>Muy frecuente</u>	24.7	5.2	6	0.3
Prurito ⁴	<u>Frecuente</u>	6.2	0.2	1.5	0
Trastornos del sistema nervioso					
Convulsión	<u>Poco frecuente</u>	0.2	0	0	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Hipercolesterolemia	<u>Frecuente</u>	6.1	0	1.5	0
Hipertrigliceridemia	<u>Frecuente</u>	3.5	0.6	0.8	0.3
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento					
Caida ⁴	<u>Muy frecuente</u>	15.6	1.7	9.0	0.8
Fractura ²	<u>Muy frecuente</u>	11.7	2.7	6.5	0.8
Investigaciones					
Disminución de peso ⁴	<u>Muy frecuente</u>	16.1	1.1	6.3	0.3
Desórdenes endocrinos					
Hipotiroidismo ³	<u>Frecuente</u>	8.1	0	2.0	0

¹ Incluye erupción, erupción máculo-papular, erupción generalizada, urticaria, erupción prurítica, erupción macular, conjuntivitis, eritema multiforme, erupción papular, exfoliación de la piel, erupción genital, erupción eritematosa, estomatitis, erupción medicamentosa, ulceración de la boca, erupción pustulosa, ampollas, pápula, penfigoide, erosión de la piel, dermatitis y erupción vesicular.

² Incluye fractura de costilla, fractura de vértebra lumbar, fractura por compresión espinal, fractura de columna, fractura de pie, fractura de cadera, fractura de húmero, fractura vertebral torácica, fractura de extremidad superior, fractura de sacro, fractura de mano, fractura de pubis, fractura de acetábulo, fractura de tobillo, fractura por compresión, fractura de cartílago costal, fractura de huesos faciales, fractura de extremidad inferior, fractura osteoporótica, fractura de muñeca, fractura de avulsión, fractura de peroné, cóccix fracturado, fractura de pelvis, fractura de radio, fractura de esternón, fractura por estrés, fractura traumática, fractura vertebral cervical, fractura de cuello femoral , fractura de tibia.

³ Incluye hipotiroidismo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides en la sangre, disminución de la tiroxina, tiroiditis autoinmune, disminución de la tiroxina libre, disminución de la triyodotironina.

⁴ De acuerdo con los Criterio Común de Terminología para Reacciones Adversas (CTCAE, por sus siglas en inglés), la severidad más alta para estos eventos es grado 3.

Erupción cutánea

En los datos combinados de dos estudios clínicos aleatorizados, controlados con placebo, la erupción cutánea asociado con Erleada™ se describió con mayor frecuencia como macular o máculo-papular. Se reportaron reacciones adversas de erupción cutánea en el 26% de los sujetos tratados con Erleada™ frente al 8% de los sujetos tratados con placebo. Se reportaron erupciones cutáneas de Grado 3 (definidas con una cobertura $> 30\%$ del área de superficie corporal [ASC]) con el tratamiento de Erleada™ (6%) frente al placebo (0.5%). No se reportaron eventos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ).



La aparición de erupción cutánea ocurrió a una mediana de 83 días de tratamiento con Erleada™ y se resolvió dentro de una mediana de 78 días desde la aparición de la erupción en el 78% de los sujetos. La erupción generalmente se manejó con antihistamínicos orales, corticosteroides tópicos, y el 19% de los sujetos recibió corticosteroides sistémicos. Entre los sujetos con erupción cutánea, la interrupción de la dosis ocurrió en el 28% y la reducción de la dosis ocurrió en el 14%. De los pacientes que discontinuaron la dosis, el 59% experimentó recurrencia de la erupción al reintroducir Erleada™. La erupción cutánea conllevó a la discontinuación del tratamiento con Erleada™ en el 7% de los sujetos que experimentaron erupción cutánea.

Hipotiroidismo

En los datos combinados de dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, se reportó hipotiroidismo en el 8% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 2% de los sujetos tratados con placebo basado en las evaluaciones de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) cada 4 meses. No hubo reacciones adversas de grado 3 o 4. El hipotiroidismo ocurrió en el 30% de los sujetos que ya recibían terapia de reemplazo tiroideo en el grupo de Erleada™ y en el 3% de los sujetos en el grupo del placebo. En los sujetos que no recibieron terapia de reemplazo tiroideo, ocurrió hipotiroidismo en el 7% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 2% de los sujetos tratados con el placebo. La terapia de reemplazo tiroideo, cuando es clínicamente indicada, debe iniciarse o ajustarse la dosis.

Anormalidades de laboratorio

En SPARTAN, se observó hipercolesterolemia en el 6.1% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 1.5% de los sujetos tratados con placebo. Se observó hipertrigliceridemia en el 3.5% de los sujetos tratados con Erleada™ y en el 0.8% de los sujetos tratados con el placebo.

Nuevas interacciones:

Medicamentos que inhiben CYP2C8

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la $C_{\text{máx}}$ de apalutamida disminuyó en un 21% mientras que el AUC aumentó en un 68% después de la administración conjunta de Erleada™ como una dosis única de 240 mg con gemfibrozilo (inhibidor potente de CYP2C8). Las simulaciones sugieren que el gemfibrozilo puede aumentar la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 32% y 44%, respectivamente. Para las fracciones activas (suma de apalutamida no unida más el metabolito activo no unido ajustado a la potencia), la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 19 y 23%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considerar reducir la dosis de Erleada™ basado en la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP2C8 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inhiben CYP3A4

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la $C_{\text{máx}}$ de apalutamida disminuyó en un 22%, mientras que el AUC fue similar después de la administración conjunta de Erleada™ como una dosis única de 240 mg con itraconazol (inhibidor potente de CYP3A4). Las simulaciones sugieren que el ketoconazol (inhibidor potente de CYP3A4) puede aumentar la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 38% y



51%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC pueden aumentar en un 23% y 28%, respectivamente (ver Figura 1). Sin embargo, no es necesario un ajuste inicial de la dosis; considere reducir la dosis de Erleada™ basado en la tolerabilidad. No se espera que los inhibidores leves o moderados de CYP3A4 afecten la exposición a apalutamida.

Medicamentos que inducen el CYP3A4 o CYP2C8

Los efectos de los inductores de CYP3A4 o CYP2C8 sobre la farmacocinética de apalutamida no se han evaluado *in vivo*. Las simulaciones sugieren que la rifampicina (inductor potente de CYP3A4 y moderado de CYP2C8) puede disminuir la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC de apalutamida en un 25% y 34%, respectivamente. Para las fracciones activas, la $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario y el AUC pueden disminuir en un 15% y 19%, respectivamente (ver Figura 1).

Agentes de reducción de ácido

Apalutamida no es ionizable en condiciones de pH fisiológicas adecuadas, por lo tanto, no se espera que los agentes reductores de ácido (por ejemplo, inhibidor de la bomba de protones, antagonistas del receptor H₂, antiácidos) afecten la solubilidad y biodisponibilidad de apalutamida.

Medicamentos que afectan a los transportadores

In vitro, la apalutamida y su metabolito N-desmetilo son sustratos para la gp-P, pero no para la BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. Debido a que la apalutamida se absorbe completamente después de la administración oral, la gp-P no limita la absorción de la apalutamida y, por lo tanto, no se espera que la inhibición o inducción de la gp-P afecte la biodisponibilidad de la apalutamida.

Efecto de Erleada™ en las enzimas que metabolizan fármacos

Los estudios *in vitro* mostraron que la apalutamida y la N-desmetil apalutamida son inductores de moderados a potentes de CYP3A4 y CYP2B6, son inhibidores moderados de CYP2B6 y CYP2C8, e inhibidores débiles de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La apalutamida y la N-desmetil apalutamida no afectan al CYP1A2 y CYP2D6 en concentraciones terapéuticamente adecuadas.

En humanos, Erleada™ es un inductor potente de CYP3A4 y de CYP2C19, y un inductor débil de CYP2C9. En un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel, la administración conjunta de Erleada™ con dosis orales únicas de sustratos de CYP sensibles produjo una disminución del 92% en el AUC de midazolam (sustrato de CYP3A4), una disminución del 85% en el AUC de omeprazol (sustrato de CYP2C19) y una disminución del 46% en el AUC de S-warfarina (sustrato de CYP2C9). Erleada™ no causó cambios clínicamente significativos en la exposición al sustrato de CYP2C8 (ver Figura 1). El uso concomitante de Erleada™ con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4, CYP2C19 o CYP2C9 puede producir menor exposición a estos medicamentos. Se recomienda la sustitución de estos medicamentos cuando sea posible o evaluar la pérdida de eficacia si se continúa con la medicación. Si se administra con warfarina, monitorizar la Razón Normalizada Internacional (INR, por sus siglas en inglés) durante el tratamiento con Erleada™.

La inducción de CYP3A4 por la apalutamida sugiere que la UDP-glucuronosil transferasa (UGT) también puede ser inducida a través de la activación del receptor X de pregnano nuclear (PXR). La administración concomitante de Erleada™ con



medicamentos que son sustratos de UGT puede producir menor exposición a estos medicamentos. Tener precaución si los sustratos de UGT deben administrarse conjuntamente con Erleada™ y evaluar la pérdida de eficacia.

Efecto de apalutamida en los transportadores del fármaco

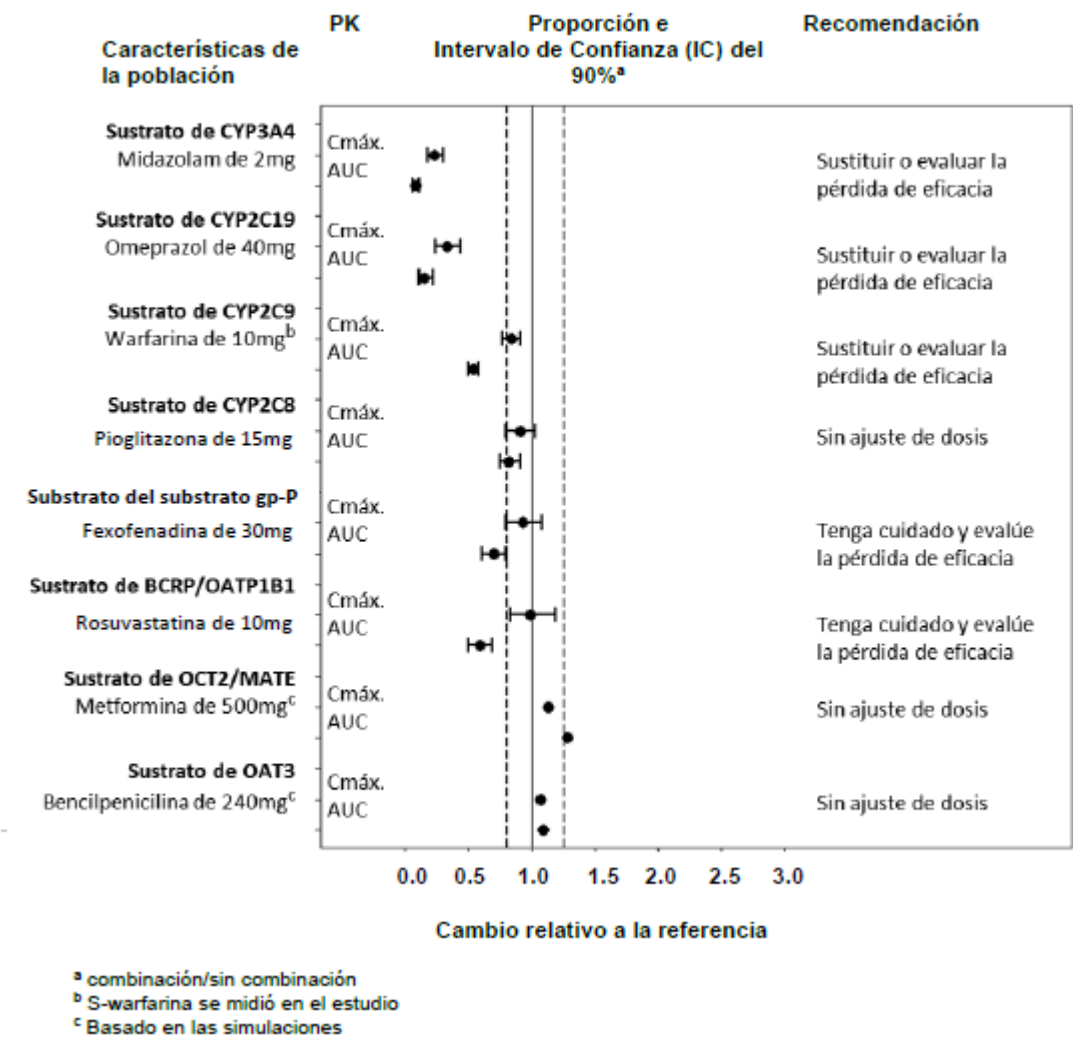
Apalutamida demostró ser un inductor débil de la glicoproteína-P (gp-P), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1, por sus siglas en inglés) clínicamente. Un estudio de interacción fármaco-fármaco utilizando un enfoque de cóctel mostró que la administración conjunta de Erleada™ con dosis orales únicas de sustratos transportadores sensibles produjo una disminución del 30% en el AUC de fexofenadina (sustrato de gp-P) y una disminución del 41% en el AUC de rosuvastatina (sustrato de BCRP/OATP1B1) pero no tuvo impacto en $C_{máx.}$ (ver Figura 1). El uso concomitante de Erleada™ con medicamentos que son sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 puede producir menor exposición de estos medicamentos. Tenga precaución si los sustratos de gp-P, BCRP u OATP1B1 deben administrarse conjuntamente con Erleada™ y evaluar la pérdida de eficacia si se continúa la medicación.

Basado en los datos *in vitro*, no se puede excluir la inhibición del transportador de catión orgánico 2 (OCT2, por sus siglas en inglés), del transportador de anión orgánico 3 (OAT3, por sus siglas en inglés) y de las extrusiones de múltiples fármacos y toxinas (MATEs, por sus siglas en inglés) por la apalutamida y su metabolito N-desmetilo. No se observó *in vitro* la inhibición del transportador de anión orgánico 1 (OAT1, por sus siglas en inglés). Las simulaciones sugieren que la apalutamida no causa cambios clínicamente significativos en la exposición a metformina (sustrato de OCT2/MATEs) y bencilpenicilina (sustrato de OAT3) (ver Figura 1).

Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés)

En los sujetos con mCSPC que recibieron acetato de leuprolida (un análogo de GnRH) co-administrado con apalutamida, los datos de la PK indicaron que la apalutamida no tuvo efecto aparente sobre la exposición a leuprolida en el estado estacionario.

Figura 1: Efectos de ERLEADA™ sobre otros medicamentos



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS 03 de Mayo 2019 e IPP versión CCDS 03 de Mayo 2019.

3.4.1.2 MIRAPEX® ER 0.375 mg
 MIRAPEX® ER 0.75 mg
 MIRAPEX® ER 1.5 mg
 MIRAPEX® ER 3.0 mg
 MIRAPEX® ER 4.5 mg

Expediente : 20015272 / 20015271 / 20015270 / 20015273 / 20015274
Radicado : 20191117861 / 20191117866 / 20191117869 / 20191117873 / 20191117874
Fecha : 20/06/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.375 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado
Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.75 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado
Cada tableta de liberación prolongada contiene 1.5 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta de liberación prolongada contiene 3.0 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado

Cada tableta de liberación prolongada contiene 4.5 mg de Dicloruro de pramipexol monohidratado

Forma farmacéutica: Tabletas de liberación prolongada

Indicaciones:

Pramipexol comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de parkinson idiopática.

Puede administrarse como monoterapia o combinado con levodopa.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pramipexol o a otros componentes del producto. No han establecido la seguridad y la eficacia de mirapex® en niños y adolescentes hasta los 18 años de edad.

- precauciones y advertencias especiales: se sugiere una dosis reducida cuando se prescribe mirapex® en un paciente con insuficiencia renal.

Alucinaciones y confusión: son efectos colaterales conocidos del tratamiento con agonistas de dopamina y con levodopa en pacientes con enfermedad de parkinson. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró mirapex® en combinación con levodopa a pacientes con enfermedad de parkinson avanzada, que en los pacientes en etapa temprana de la enfermedad con monoterapia. Dentro del programa de desarrollo clínico del síndrome de piernas inquietas se ha reportado un caso de alucinaciones. Se debe informar a los pacientes que pueden ocurrir alucinaciones (mayormente visuales). Los pacientes deben saber el hecho de que pueden producirse alucinaciones que podrían afectar negativamente su capacidad de conducir vehículos.

Trastornos de control de impulsos y comportamientos compulsivos: pacientes y cuidadores deben ser conscientes del hecho de que el comportamiento anormal (que refleja síntomas de trastornos del control de impulso y comportamientos compulsivos) tal como atracones alimentarios, compras compulsivas, hipersexualidad e inclinación patológica a los juegos de azar, ha sido reportado en pacientes con fármacos dopaminérgicos. Se deberá considerar la reducción de la dosis/ discontinuación progresiva.

Monitoreo oftalmológico: se observaron cambios patológicos (degeneración y pérdida de células fotorreceptoras) en la retina de ratas albinas, en el estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración. Las evaluaciones de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos y cerdos "minipig", no revelaron cambios similares. No se ha establecido el significado potencial de este efecto en humanos, pero no se lo puede ignorar ya que puede estar involucrado el trastorno de un mecanismo universalmente presente en los vertebrados (esto es, derrame de disco).

Enfermedad cardiovascular severa: se debe tener cuidado en caso de enfermedad cardiovascular severa. Se recomienda monitorear la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, debido al riesgo general de hipotensión postural asociada con la terapia dopaminérgica.

Aparición súbita de sueño y somnolencia: se debe alertar a los pacientes sobre los posibles efectos sedativos asociados con mirapex®, incluyendo somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido mientras están comprometidos en actividades de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un evento adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben conducir vehículos ni operar maquinaria compleja, hasta que tengan suficiente experiencia con mirapex® para evaluar si afecta negativamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si experimentan aumento de la somnolencia o episodios de quedarse dormidos durante actividades de la vida diaria (por ejemplo, durante conversaciones, al comer, etc.), en cualquier momento durante el

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento, no deben conducir un vehículo ni participar en actividades potencialmente peligrosas, y deben contactar a su médico.

Disquinesia: en enfermedad de parkinson avanzada, en tratamiento combinado con levodopa, puede ocurrir disquinesia durante la titulación inicial de mirapex. Si ocurre, se debe reducir la dosis de levodopa.

Enfermedad maligna: estudios epidemiológicos demostraron que los pacientes con enfermedad de parkinson tienen un mayor riesgo (aproximadamente 2 a 6 veces superior) de desarrollar melanoma que la población general. No está claro aún si el aumento de riesgo observado se debió a la enfermedad de parkinson sola o a otros factores, tales como los medicamentos utilizados para tratarla. Por las razones anteriormente expuestas, se recomienda monitorear periódicamente a los pacientes sobre la aparición de melanoma, cuando se utiliza pramipexol u otros fármacos dopaminérgicos.

Enfermedad de parkinson: se han informado síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno con la suspensión brusca de la terapia dopaminérgica.

Aumento de síntomas en el síndrome de piernas inquietas: existen informes en la literatura que indican que el tratamiento del síndrome de piernas inquietas con medicaciones dopaminérgicas puede resultar en aumento de los síntomas.

Este acrecentamiento se refiere a la aparición temprana de síntomas por la noche (o incluso la tarde), al aumento de los síntomas, y/o expansión de los mismos a otra extremidades.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión No. 2017SEP12_V18 Mod
- Información para prescribir versión V_18 Mod 12 de septiembre de 2017

Nuevas indicaciones:

Mirapex ER comprimidos de liberación prolongada está indicado para el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson idiopática.

Puede administrarse como monoterapia o combinado con levodopa.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al pramipexol o a cualquiera de los componentes del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Insuficiencia renal

Cuando se prescriba Mirapex a sujetos con insuficiencia renal es recomendable realizar una reducción de la dosis según se indica en la sección Posología y Forma de

Administración.

Alucinaciones y comportamiento anormal

Las alucinaciones y las confusiones se reconocen como efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Parkinson con agonistas de la dopamina y levodopa. Las alucinaciones fueron más frecuentes cuando se administró Mirapex en combinación con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que en la monoterapia en pacientes con la enfermedad en estadio temprano. Los pacientes deben ser advertidos acerca del hecho de que algunas alucinaciones (generalmente visuales), puedan ocurrir.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Se debe advertir a los pacientes y sus cuidadores que se han reportado comportamientos anormales (lo que reflejó síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas compulsivas) tales como atracones de comida, compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía en pacientes tratados con medicamentos dopaminérgicos. En estos casos debe valorarse una reducción o interrupción gradual del tratamiento.

Pacientes con trastorno psicótico

Los pacientes con trastorno psicótico deben recibir tratamiento con agonistas de la dopamina sólo si los beneficios potenciales superan los riesgos. No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Inicio súbito del sueño y somnolencia

Se debe alertar a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de Mirapex que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria. Debido a que la somnolencia es un efecto adverso frecuente con consecuencias potencialmente serias, los pacientes no deben manejar vehículos ni operar maquinarias complejas hasta que hayan adquirido suficiente experiencia con Mirapex, para medir si afecta adversamente o no su desempeño mental y/o motor. Se debe advertir a los pacientes que si durante el tratamiento, los episodios de somnolencia se incrementan o se quedan dormidos durante el desarrollo de las actividades de la vida diaria (p. ej. conversar, comer, etc.) deben evitar manejar y participar en actividades potencialmente peligrosas, y comentarlo inmediatamente con su médico.

Hipotensión postural

En sujetos con cardiopatías graves deberán tomarse precauciones especiales. Se recomienda el monitoreo de la presión arterial, especialmente al principio del tratamiento, debido al riesgo general de sufrir hipotensión postural asociada a un tratamiento dopaminérgico.

Distonía

Los pacientes que sufren la enfermedad de Parkinson pueden presentar distonía axial como antecollis, camptocormia o pleurotótono (síndrome de Pisa). En ocasiones se informó distonía tras el inicio del tratamiento con agonistas de la dopamina, incluso pramipexol, aunque no se estableció una relación causal clara. También puede ocurrir distonía varios meses después del inicio o del ajuste de la medicación. En caso de producirse, debe evaluarse el régimen de la medicación dopaminérgica y considerarse un ajuste.

Interrupción del tratamiento en el caso de la enfermedad de Parkinson

Se han reportado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con el retiro abrupto del tratamiento dopaminérgico.

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen un mayor riesgo (de 2 a 6 veces más aproximadamente) de desarrollar melanoma que la población en general. La relación del aumento en el riesgo debido a la enfermedad de Parkinson u otros factores, así como por los medicamentos para tratar el Parkinson, se desconoce.

Debido a las razones mencionadas, se debe advertir tanto a pacientes como médicos de monitorear la presencia de melanoma cuando se utiliza pramipexol u otros medicamentos dopaminérgicos.

Cambios retinianos en ratas albinas

Se observaron cambios patológicos, tales como degeneración y pérdida de células fotorreceptoras, en la retina de ratas albinas en un estudio de carcinogenicidad de 2 años. No

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

se revelaron cambios similares en la evaluación de las retinas de ratones albinos, ratas pigmentadas, monos ni cerdos miniatura. No se ha establecido la relación de este efecto en humanos, pero no se puede descartar porque puede estar involucrada la interrupción de un mecanismo que universalmente está presente en los vertebrados (a saber, renovación de discos).

Restos en las heces

Algunos pacientes informaron la aparición de restos semejantes a comprimidos de liberación prolongada de Mirapex ER intactos en las heces. En caso de que los pacientes hagan esa observación, el médico deberá evaluar nuevamente la respuesta del paciente al tratamiento.

Complicaciones fibróticas

Se han reportado casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrados pulmonares, derrame pleural, engrosamiento pleural, pericarditis y valvulopatías con el uso de agentes dopaminérgicos derivados del ergot. Aunque estos eventos adversos se relacionan con compuestos relacionados con la estructura ergolina, se desconoce si este efecto puede ser producido por no derivados ergotamínicos. Casos de posibles complicaciones fibróticas, incluida fibrosis peritoneal, fibrosis pleural y fibrosis pulmonar han sido reportados en experiencia postmercadeo con tabletas de Mirapex, aunque la evidencia no es suficiente para establecer una relación de causalidad entre las tabletas de Mirapex y las complicaciones fibróticas, la contribución de este medicamento no ha sido completamente excluida.

Uso en poblaciones específicas

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los efectos de pramipexol en el embarazo y la lactancia no se han investigado en humanos. Pramipexol no fue teratogénico en ratas ni conejos pero fue embriotóxico en ratas a dosis maternotóxicas.

Mirapex deberá utilizarse en el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La excreción de Mirapex en la leche materna no se ha estudiado en mujeres. En ratas, la concentración del medicamento fue mayor en la leche humana que en el plasma. Debido a que Mirapex inhibe la secreción de prolactina en humanos, se esperaría una inhibición de la lactancia. Por lo tanto, no es recomendable su uso durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios del efecto en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indicaron efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto a la fertilidad masculina.

Efectos sobre la capacidad de manejar u operar maquinaria

Los pacientes deben estar pendientes del hecho de que algunas alucinaciones puedan ocurrir y que puedan afectar la habilidad para manejar.

Debe alertarse a los pacientes sobre los efectos sedantes potenciales de Mirapex ER que incluyen la somnolencia y la posibilidad de quedarse dormido durante las actividades propias de la vida diaria.

Nuevas reacciones adversas

Categorías de frecuencia:

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100 < 1/10$
Poco común	$\geq 1/1000 < 1/100$

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Rara ≥ 1/10000 < 1/1000

Muy rara < 1/10000

Desconocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Nota:

Las categorías de frecuencia mencionadas anteriormente se basan en la Guía europea de SmPC; por consiguiente, podrían existir otras definiciones en los países que no pertenecen a la Unión Europea.

Efectos adversos

SOC según el MedDRA	Término según el MedDRA (TP)	Según se establece en la CCDS	Frecuencias de la EP (ER)
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Neumonía	Poco común
Trastornos endócrinos	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Secreción inadecuada de la hormona antidiurética	Desconocida ¹
Trastornos psiquiátricos	Comportamiento anormal	Comportamiento anormal (que refleja síntomas de enfermedades de control de impulsos y conductas impulsivas)	Común*
	Sueños anormales	Sueños anormales	Común
	Atracones de comida	Atracones de comida	Desconocida ¹
	Compras compulsivas	Compras compulsivas	Poco común*
	Estado de confusión	Confusión	Común
	Delirios	Delirios	Poco común
	Alucinaciones	Alucinaciones	Común
	Hiperfagia	Hiperfagia	Desconocida ¹
	Hipersexualidad	Hipersexualidad	Poco común*

	Insomnio	Insomnio	Común
	Alteraciones de la libido	Alteraciones de la libido	Poco común
	Paranoia	Paranoia	Poco común
	Ludopatía	Ludopatía	Poco común*
	Inquietud	Inquietud	Poco común

SOC según el MedDRA	Término según el MedDRA (TP)	Según se establece en la CCDS	Frecuencias EP (ER)
Trastornos del sistema nervioso	Amnesia	Amnesia	Poco común
	Antecollis**	Antecollis	Desconocida ¹
	Mareos	Mareos	Muy común
	Disquinesia	Disquinesia	Muy común
	Cefalea	Cefalea	Común
	Hiperquinesia	Hiperquinesia	Poco común
	Somnolencia	Somnolencia	Muy común
	Inicio súbito del sueño	Inicio súbito del sueño	Poco común ³
	Síncope	Síncope	Poco común
Trastornos oculares	Deterioro visual	Deterioro visual inclusive diplopía, visión borrosa y reducción de la agudeza visual	Común
Trastornos cardíacos	Falla cardíaca	Falla cardíaca	Desconocida ¹
Trastornos vasculares	Hipotensión, no especificada	Hipotensión	Común ²
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Disnea	Poco común
	Hipo	Hipo	Poco común
Trastornos gastrointestinales	Constipación	Constipación	Común
	Náuseas	Náuseas	Muy común
	Vómitos	Vómitos	Común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad	Poco común ²
	Prurito	Prurito	Poco común
	Exantema	Exantema	Poco común ²
Trastornos generales	Fatiga	Fatiga	Común
	Edema periférico	Edema periférico	Común

Investigaciones	Reducción de peso	Reducción de peso, inclusive disminución del apetito	Común
	Aumento de peso	Aumento de peso	Poco común

* Comportamientos anormales como compras compulsivas, hipersexualidad y ludopatía:

La frecuencia de las reacciones adversas (ADR) correspondiente a la enfermedad de Parkinson (EP) ER se basan en el subconjunto de datos de los estudios clínicos 248.524 y 248.525.

** Término del nivel más bajo (LLT) del MedDRA

¹ Estos efectos secundarios no se informaron como ADR en el grupo de tratamiento de los estudios clínicos. Por lo tanto, no es posible estimar la frecuencia.

Determinación de la frecuencia de los efectos secundarios de acuerdo con la experiencia posterior a la comercialización:

En el caso de los efectos secundarios que no cuentan con informes de reacciones adversas en los conjuntos de datos de referencia, se estimaron las frecuencias conforme la Guía de SmPC de la UE de septiembre de 2009 sobre reacciones adversas provenientes de informes espontáneos; vale decir, el límite superior del intervalo de confianza del 95% correspondiente a la estimación puntual de 3/N en el que N representa el tamaño total de la muestra utilizada para el cálculo que es 2762 pacientes (EP). Por consiguiente, las frecuencias de estos efectos secundarios se estimaron como “poco común” para ambas indicaciones ($EP\ 3/2762 = 0,001$; $SPI\ 3/1395 = 0,002$).

² La frecuencia de ADR en el grupo placebo es superior a la del grupo de tratamiento con el medicamento en estudio.

³ Categoría de frecuencia “poco común” correspondiente a la declaración de postura del Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Unión Europea

La incidencia de hipotensión bajo tratamiento con Mirapex ER, comparada con el tratamiento con placebo no se vio incrementada. Sin embargo, en algunos pacientes la hipotensión puede suceder al inicio del tratamiento, especialmente si la dosis de Mirapex ER se incrementa muy rápidamente.

Mirapex ER puede estar asociado con alteraciones de la libido (aumento o disminución).

Pacientes en tratamiento con pramipexol comprimidos han reportado quedarse dormidos durante las actividades de la vida diaria, inclusive la operación de vehículos motorizados lo cual, en algunas ocasiones, ha causado accidentes. Algunos de ellos no reportaron signos de alerta, tal como la somnolencia, la cual es común que suceda en pacientes a los cuales se les administró pramipexol en comprimidos a dosis superiores de 1,5 mg por día y que, según el conocimiento actual de la fisiología del sueño, siempre lo precede. No se estableció una relación clara en cuanto a la duración del tratamiento. Algunos pacientes se encontraban ingiriendo otro medicamento con propiedades sedativas potenciales. En muchos casos donde existió información disponible, no existieron más episodios tras la reducción de la dosis o con la interrupción del tratamiento.

En estudios clínicos y la experiencia post comercialización, se ha reportado falla cardíaca en pacientes en tratamiento con pramipexol. En un estudio fármaco-epidemiológico, el uso de pramipexol se asoció con un incremento en el riesgo de falla cardíaca, comparado con el no



uso de pramipexol. No se ha demostrado una relación causal entre pramipexol y falla cardíaca.

SOBREDOSIS

Síntomas

No existe experiencia clínica relacionada con la sobredosificación. Sin embargo, los eventos adversos esperados están relacionados con el perfil farmacodinámico de un agonista dopaminérgico, que incluyen náuseas, vómitos, hiperquinesia, alucinaciones, agitación e hipotensión arterial.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para sobredosis por agonistas dopaminérgicos. En caso de manifestarse signos de estimulación del sistema nervioso central, se pueden emplear agentes neurolépticos. El manejo de la sobredosis puede requerir medidas de soporte general como lavado gástrico, administración intravenosa de líquidos y monitoreo electrocardiográfico.

La hemodiálisis no parece ser de utilidad.

En Colombia:

Ante una eventualidad llamar a Línea de Toxicología en Bogotá teléfono: 2886012 y a nivel nacional y 018000916012

Nuevas interacciones

Pramipexol se une a proteínas plasmáticas en una baja proporción (< 20%) y se observa escasa biotransformación en hombres. Por lo tanto, las interacciones con otros medicamentos que afectan la unión a proteínas plasmáticas o la eliminación por biotransformación son poco probables.

Los medicamentos que inhiben la secreción tubular renal activa de fármacos básicos (catiónicos), como la cimetidina, o que se eliminan por secreción tubular renal activa, pueden interactuar con Mirapex ER, lo que produce una disminución de la eliminación de cualquiera de estos o de ambos. En caso de administrarse concomitantemente este tipo de medicamentos (inclusive amantadina) con pramipexol, debe ponerse atención a la aparición de signos de sobre estimulación dopaminérgica, tales como disquinesias, agitación o alucinaciones. En estos casos será necesario disminuir la dosis de pramipexol.

Selegelina y levodopa no modifican las características farmacocinéticas de pramipexol, en tanto que este no altera la absorción ni la eliminación de la levodopa. No se ha estudiado la interacción con anticolinérgicos ni con amantadina.

Debido a que los anticolinérgicos se eliminan por metabolismo hepático, las interacciones farmacológicas directas con pramipexol son poco probables. Con amantadina, es posible una interacción debido a que los dos fármacos se eliminan por vía renal.

Medicamentos antipsicóticos

No se recomienda la administración concomitante de antipsicóticos y pramipexol; por ejemplo, cuando se prevén efectos antagonistas de la dopamina.

Cuando se aumenta la dosis de Mirapex ER en pacientes con enfermedad de Parkinson se recomienda disminuir la dosis de levodopa, y mantener constante la dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos.

Deben tomarse ciertas precauciones en pacientes que se encuentran ingiriendo otra medicación sedante o alcohol en combinación con Mirapex ER por los posibles efectos aditivos, así como cuando se agreguen medicamentos que incrementen los niveles plasmáticos de pramipexol (p. ej. cimetidina).

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe aclarar las consecuencias sobre la aparición de restos de comprimidos intactos en las heces, puesto que esto puede incidir en la liberación del principio activo, y por lo tanto en un fallo terapéutico.

**3.4.1.3 ARIXTRA 2.5MG /0.5ML
ARIXTRA 5MG/0.4ML SOLUCIÓN INYECTABLE
ARIXTRA 7.5 MG/0.6 ML
ARIXTRA 10.0 MG/0.8 ML**

Expediente : 19928346 / 20007673 / 19968360 / 19968361
Radicado : 20191122517 / 20191122520 / 20191122524 / 20191122528
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S

Composición:
Fondaparinux sodico

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos (etv) en pacientes sometidos a cirugías ortopédicas importantes de las extremidades inferiores, como:

- fractura de cadera, incluida proflaxis extendida;
- cirugía de reemplazo de rodilla;
- cirugía reemplazo de cadera.

Prevención de eventos tromboembólicos venenosos (etv) en pacientes sometidos a cirugías abdominal y que tienen riesgo de complicaciones tromboembólicas.

Prevención de eventos tromboembólicos venenosos (etv) en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a restricción de la movilidad durante una enfermedad aguda.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) aguda.

Tratamiento de embolia pulmonar (ep) aguda.

Tratamiento de síndrome coronario agudo acompañado de angina de pecho inestable, o por infarto de miocardio son evaluación del segmento st (ai/ imsesst), para prevenir la muerte, un infarto de miocardio o el desarrollo de isquemia resistente al tratamiento. Se ha demostrado que arixtra reduce el riesgo de mortalidad para todas las causas en pacientes que padecen ai/ imsesst.

Tratamiento de síndrome coronario agudo acompañado por infarto de miocardio con evaluación del segmento st (imest), para prevenir la muerte y un reinfarcto de miocardio en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con agentes trombolíticos, o que no vayan a recibir inicialmente alguna otra forma de terapia de revascularización. Se ha demostrado que arixtra reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes que padecen imest.

Contraindicaciones:

Para los expedientes 19928346 / 19968360 / 19968361

Contraindicaciones

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- hipersensibilidad conocida a arixtra o cualquiera de sus excipientes,
- hemorragia activa de importancia clínica.
- endocarditis bacteriana aguda.

Advertencias y precauciones

Vía de administración: arixtra no debe administrarse vía intramuscular.

Icp y riesgo de desarrollo de trombos en el catéter gula: en pacientes con imest que se sometan a una icp primaria para revascularización, no se recomienda el uso de arixtra antes y durante la icp. En pacientes con ai/imsest e imest que se someten a icp no primaria, no se recomienda el uso de arixtra como único anticoagulante durante la icp. Por tanto, se deberá utilizar hnf de acuerdo con la práctica estándar (véase dosis y administración).

En un estudio clínico que comparó dos regímenes posológicos de ufh durante la intervención percutánea coronaria (pci) no primaria, se aleatorizó a los pacientes con ai/imsest tratados con fondaparinux para recibir ya fuere la dosis estándar de ufh (dosis mediana de 85u/kg), o bien, ia dosis baja de ufh (dosis mediana de 50u/kg). La incidencia de hemorragia mayor peri-pci fue de 1.2% con la dosis estándar de ufh y de 1.4% con ia dosis baja de uph.

En los estudios clínicos se ha demostrado que existe un riesgo bajo, pero creciente, de que se desarrollen trombos en el catéter guía de los pacientes tratados únicamente con arixtra, como terapia anticoagulante, durante ia icp, en comparación con el grupo de pacientes control. En la icp no primaria de pacientes con al/imsest, las tasas de incidencia fueron 1.0% frente a 0.3% (arixtra frente a enoxaparina, mientras que, en ia icp primaria en pacientes con imest, las tasas de incidencia fueron 1.2% frente a 0% (arixtra frente a control). En pacientes con ai/imsest tratados con fondaparinux que fueron aleatorizados para recibir regímenes de ufh a "dosis estándar" o "dosis baja" durante la pci no primaria, la incidencia de trombosis del catéter fue de 0.1% y 0.5%, respectivamente.

Hemorragia: como otros anticoagulantes, arixtra debe usarse con precaución en condiciones con un mayor riesgo de hemorragia, (corno trastornos de hemorragia congénitos o adquiridos, enfermedad gastrointestinal ulcerativa activa, hemorragia intracraneal reciente, cirugías cerebral, espinal u oftálmica recientes).

Prevención y tratamiento de etv

No deben utilizarse otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia, excepto antagonistas de la vitamina k que se utilicen al mismo tiempo para el tratamiento de la etv, de manera concomitante con arixtra. Si es indispensable la administración concomitante, se recomienda una vigilancia estrecha.

Prevención de etv después de una cirugía (horario de la primera inyección de arixtra)

El horario de la primera inyección debe cumplirse en forma estricta. La primera dosis no debe administrarse antes de 6 horas después del cierre quirúrgico, y sólo después de establecer ia hemostasia. La administración antes de 6 horas se asocia con un mayor riesgo de hemorragia importante. Los grupos de pacientes a partir de 75 años de edad, aquellos con peso corporal menor de 50 kg o daño renal con depuración de creatinina inferior a 50mi/mm tienen un riesgo especial.

Tratamiento de al/imsest y imest

Arixtra debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes que se encuentren bajo tratamiento concomitante con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia (como los inhibidores de gpiib/iiia o trombolíticos).



Analgesia espinal/epidural/punción espinal - pueden producirse hematomas epidurales o espinales que pudieran causar parálisis prolongada o permanente cuando se usan anticoagulantes y anestesia espinal/epidural o punción espinal. El riesgo de estos eventos raros puede ser más alto con el uso posoperatorio de catéteres epidurales permanentes o con el uso concomitante de otros productos medicinales que afecten la hemostasia.

Pacientes ancianos: la población geriátrica con un mayor riesgo de sangrado. Como la función renal casi siempre disminuye con la edad, los ancianos pueden tener una menor eliminación y mayor exposición a arixtra. Arixtra debe usarse con cuidado en pacientes geriátricos.

Peso corporal bajo: los pacientes con peso corporal menor de 50 kg tienen un riesgo más alto de sangrado. La eliminación de arixtra disminuye conforme disminuye el peso corporal. Arixtra debe usarse con precaución en estos pacientes.

Daño renal: el grado de eliminación plasmática de fondaparinux decrece con la gravedad del daño renal, y se acompaña de un mayor riesgo hemorrágico.

Los pacientes que padecen insuficiencia renal, especialmente los que exhiben una depuración de creatinina menor de 30 ml/min, se encuentran en mayor riesgo de experimentar tanto episodios hemorrágicos mayores como vte.

Prevención de la vte

Existen pocos datos clínicos disponibles sobre el uso del fondaparinux en la prevención de la vte en pacientes que exhiben una depuración de creatinina menor de 20 ml/min. Por tanto, no se recomienda utilizar arixtra en la prevención de la vte en estos pacientes.

Tratamiento de la vte

Existen pocos datos clínicos disponibles sobre el uso del fondaparinux en el tratamiento de la vte en pacientes que exhiben una depuración de creatinina menor de 30 ml/min. Por tanto, no se recomienda utilizar arixtra en el tratamiento de la vte en estos pacientes.

Tratamiento de la ai/imsest e imest

Hay muy poca información clínica disponible sobre el uso de arixtra en el tratamiento de ai/imsest e imest en pacientes que exhiben una depuración de creatinina de 20 a 30 ml/min. Por tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento excede el riesgo. No se recomienda el uso de arixtra en pacientes que exhiban una depuración de creatinina inferior a 20 ml/min.

Daño hepático grave - en pacientes con prolongación del tiempo de protrombina, debe considerarse con cuidado el uso de arixtra por el riesgo más elevado de hemorragia debido a la posible deficiencia de factores de la coagulación en los pacientes con daño hepático grave)

Trombocitopenia inducida por heparina: arixtra - no se une con el factor plaquetario 4 y no tiene reacciones cruzadas con el suero de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina (tih) tipo I. Debe usarse con precaución en pacientes con antecedente de tih. No se han hecho estudios formales de eficacia y seguridad de arixtra en la tih - tipo II. En raras ocasiones, se han recibido notificaciones espontáneas de HIT en pacientes tratados con arixtra. Hasta la fecha, aún no se ha establecido una asociación causal entre el tratamiento con arixtra y la ocurrencia de tih.

Alergia al látex: el protector de la aguja de la jeringa prellenada es de hule látex natural seco que tiene potencial para causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.



Para el expediente 20007673

Pacientes con hemorragia activa seria, hipersensibilidad conocida a fondaparinux. No es para administración intramuscular. Debe ser usado con precaución en pacientes que tienen un riesgo aumentado de hemorragia. Los hematomas raquídeos o epidurales, que puede ocasionar una parálisis permanente o prolongada, no pueden ser excluidos con el uso concurrente del producto u anestesia raquídea/epidural o punción lumbar. Debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. Deben tomarse precauciones al indicar el producto a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión No. 29 del 29/11/2018
- Información para prescribir Versión No. 29 del 29/11/2018

Nuevas indicaciones

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer.

Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) en adultos en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (< 120 min.)

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión.

Tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante.

Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de adultos con Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

Nueva dosificación

Posología y forma de administración

Posología

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea.

La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y como mínimo de 5 a 9 días tras la intervención quirúrgica. La experiencia muestra que en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de ETV continúa una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe considerarse el uso de profilaxis prolongada con fondaparinux hasta 24 días adicionales.

Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día administrada por inyección subcutánea. En pacientes no quirúrgicos inmovilizados se ha estudiado clínicamente una duración de tratamiento de 6-14 días.

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día administrada mediante inyección subcutánea. El tratamiento se debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, y se continuará durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en AI/IMSEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día. La primera dosis de fondaparinux se administra por vía intravenosa y las siguientes dosis se administran mediante inyección subcutánea. El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y continuar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una ICP no-primaria, se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en IMCEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 3 horas desde la retirada del catéter.

- Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG)

En pacientes con IMCEST o AI/IMSEST que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG), siempre que sea posible, no debe administrarse fondaparinux durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá reiniciarse 48 horas después de la operación.

Tratamiento de trombosis venosa superficial

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada mediante inyección subcutánea. Los pacientes a los que se les puede administrar el tratamiento de fondaparinux 2,5 mg deben tener trombosis venosa superficial espontánea, aislada, sintomática, aguda de los miembros inferiores, de al menos 5 cm de largo y confirmada mediante ultrasonografía u otros métodos objetivos. El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y después de la exclusión de la presencia de trombosis venosa profunda concomitante (TVP) o de trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral. El tratamiento se debe continuar durante un mínimo de 30 días, y hasta un máximo de 45 días, en pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Se les puede recomendar a los pacientes que se administren a sí mismos el producto cuando se considera que desean y son capaces de hacerlo. Los médicos deberán proporcionar instrucciones claras para la autoadministración.

- Pacientes que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos

En pacientes con trombosis venosa superficial que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos, no se debe administrar fondaparinux en las 24 h antes de la cirugía siempre que sea posible. Fondaparinux se debe reiniciar al menos 6 horas después de la operación siempre que se haya obtenido la hemostasia.

Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal > 50 kg, ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El periodo medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Prevención de ETV tras Cirugía

En pacientes sometidos a cirugía, el período de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de fondaparinux debe respetarse estrictamente en pacientes ≥ 75 años y/o con peso corporal < 50 kg y/o con insuficiencia renal cuyos niveles de aclaramiento de creatinina se encuentren entre 20 y 50 ml/min.

La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica. Sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

- Profilaxis de ETV - Fondaparinux no debe administrarse a pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. En pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min).
- Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST – Fondaparinux no debe administrarse en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina > 20 ml/min.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min). No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

Insuficiencia hepática

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Bajo peso corporal

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST – Pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg tienen un mayor riesgo de sangrado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Pacientes de edad avanzada - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad.

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.



Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución. debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

- Administración subcutánea

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa prellenada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

- Administración intravenosa (sólo la primera dosis en pacientes con IMCEST)

La administración intravenosa debe realizarse utilizando una vía existente, bien de forma directa o bien utilizando una minibolsa de volumen pequeño (25 o 50 ml) de suero salino 0,9%. No eliminar la burbuja de aire de la jeringa prellenada antes de la inyección con el fin de evitar cualquier pérdida de medicamento. La vía intravenosa utilizada debe lavarse bien con suero salino después de administrar la inyección con el fin de asegurar que todo el medicamento se ha administrado. Si se administra fondaparinux utilizando una mini-bolsa, la perfusión se debe realizar durante 1 a 2 minutos.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Hemorragia significativa, clínicamente activa

- Endocarditis bacteriana aguda

- Insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min para la presentación de 2.5mg/0.4mL y < 30 ml/min para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombólisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente o poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para la prevención de ETV, no deben administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Cuando sea necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Para el tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST, Fondaparinux debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros agentes que incrementen el riesgo de hemorragia (tales como inhibidores GPIIb/IIIa o trombolíticos).

Para el tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux se debe utilizar con precaución en pacientes que se están tratando concomitantemente con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia.

ICP y riesgo de trombos en el catéter guía

No se recomienda la administración de fondaparinux en pacientes con IMCEST sometidos a ICP primaria, antes ni durante la ICP. De modo similar, no se recomienda el uso de fondaparinux antes o durante la ICP urgente, en pacientes con AI/IMSEST y con enfermedades que supongan un riesgo para la vida, tales como angina refractaria o recurrente asociada con una desviación dinámica del segmento ST, fallo cardíaco, arritmias que supongan un riesgo para la vida o inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con AI/IMSEST e IMCEST sometidos a ICP no-primaria, no se recomienda la utilización de fondaparinux como único anticoagulante durante la ICP, debido a un mayor riesgo de trombos en el catéter guía. Por ello, se debe utilizar el adyuvante HNF en ICP no-primario, de acuerdo con la práctica médica estándar.

Pacientes con trombosis venosa superficial - Se debe confirmar la presencia de trombosis venosa superficial que se extienda más allá de 3 cm hacia la confluencia safeno-femoral y se debe excluir TVP concomitante por ultrasonografía de compresión o por métodos objetivos antes de iniciar el tratamiento con fondaparinux. No hay datos con respecto al uso de fondaparinux 2,5 mg en pacientes con trombosis venosa superficial con TVP concomitante o con trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral.

No se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux 2,5 mg en los siguientes grupos: pacientes con trombosis venosa superficial tras escleroterapia o que aparezca como complicación de la colocación de una vía intravenosa, pacientes con antecedentes de trombosis venosa superficial en los 3 meses anteriores, pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa en los 6 meses anteriores, o pacientes con cáncer activo.

Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (<3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina o clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Anestesia raquídea /epidural

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural o punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5 % y 6,5 % respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada.

Bajo peso corporal

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Insuficiencia renal

Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal.

- Profilaxis de ETV - Los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado. Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.
- Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - Existen datos clínicos limitados en relación con el uso de fondaparinux 2,5 mg una vez al día en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST y niveles de aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento es superior a los riesgos.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial –Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina <20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día. No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente.

Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (>100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.

Insuficiencia hepática grave

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - No es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial –No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de fondaparinux para el tratamiento de trombosis venosa superficial en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, fondaparinux no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa superficial en estos pacientes.

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux. Hasta la fecha, no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con fondaparinux y la aparición de TIH.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa prellenada puede contener goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio- fetal, el parto y el desarrollo postnatal, debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Lactancia

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de fondaparinux en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal) y anemia. Fondaparinux se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores administrándose hasta 9 días
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST).

La seguridad de fondaparinux ha sido evaluada en 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días. Las reacciones adversas más frecuentes fueron complicaciones en el sangrado.

Para la prevención de ETV, las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: > 1/10; frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100; raras: ≥ 1/10.000 a < 1/1.000; muy raras: < 1/10.000) y según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal	Reacciones adversas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados
Infecciones e infestaciones	Raras: infección de la herida postoperatoria	-

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia postoperatoria, anemia Poco frecuentes: hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación	Frecuentes: hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival) Poco frecuentes: anemia
Trastornos del sistema alérgica inmunológico	Raras: reacción (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)	Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras: hipopotasemia	-
Trastornos del sistema nervioso	Raras: ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, cefalea, confusión	-
Trastornos vasculares	Raras: hipotensión	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: disnea, tos	Poco frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náusea, vómito Raras: dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea	-
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal Raras: bilirrubinemia	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema, prurito	Poco frecuentes: exantema, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes: edema, edema periférico, fiebre, exudado de la herida Raras: dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor, síncope	Poco frecuentes: dolor torácico

Raramente se han observado casos de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal en otros estudios o en la experiencia post-comercialización.

El perfil de acontecimientos adversos notificados en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas al medicamento identificadas en la prevención de ETV.

La hemorragia fue un acontecimiento notificado frecuentemente en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST. En el ensayo fase III en AI/IMSEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de un 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparina) hasta el Día 9 incluido. En el ensayo

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

fase III en IMCEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave, de acuerdo con el criterio TIMI modificado, fue de un 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (control [HNF/placebo]) hasta el Día 9 incluido.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en AI/IMSEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron cefalea, dolor torácico y fibrilación auricular.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en IMCEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron fibrilación auricular, pirexia, dolor torácico, cefalea, taquicardia ventricular, vómitos e hipotensión.

Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes en tratamiento de la TVP (1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Frecuentes:</i> hemorragia (gastrointestinal, hematuria, hematoma, epistaxis, haemoptysis, hemorragia útero- vaginal, haemartrosis, ocular, púrpura, contusiones). <i>Poco frecuentes:</i> anemia, trombocitemia <i>Raras:</i> otros sangrados (hepático, retroperitoneal, intracraneal/intracerebral), trombocitemia.
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Raras:</i> reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Raras:</i> aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) (2)
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuentes:</i> cefalea <i>Raras:</i> mareos
Trastornos gastrointestinales	<i>Poco frecuentes:</i> náuseas, vómitos <i>Raras:</i> dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	<i>Poco frecuentes:</i> función hepática alterada, aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido	<i>Raras:</i> rash eritematoso, prurito

subcutáneo	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: dolor, edema Raras: reacción en el lugar de la inyección

(1) las reacciones adversas aisladas no se han considerado excepto si fueron relevantes desde el punto de vista médico.

(2) nitrógeno no proteínico como urea, ácido úrico, aminoácido, etc.

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos raros de gastritis, estreñimiento, diarrea y bilirrubinemia.

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.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico.

Anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interaccionan con la farmacocinética de fondaparinux. La dosis de fondaparinux (10 mg) en los estudios de interacción fue superior a la dosis recomendada para las indicaciones actual del producto. Fondaparinux tampoco influye sobre la actividad INR de warfarina, ni en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

Tratamiento de continuación con otros medicamentos anticoagulantes

Si el tratamiento de continuación va a iniciarse con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux.

Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor INR deseado.

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

Nuevas indicaciones:

- Para la presentación 2.5mg/0.5ml:
- **Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, tal como fractura de cadera, cirugía mayor de rodilla o prótesis de cadera.**



- **Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en adultos sometidos a cirugía abdominal considerados de alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, tales como pacientes sometidos a cirugía abdominal por cáncer.**
 - **Prevención de Eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes adultos no quirúrgicos inmovilizados considerados de alto riesgo de ETV y que han sido inmovilizados debido a una enfermedad aguda como insuficiencia cardíaca y/o alteraciones respiratorias agudas y/o alteraciones inflamatorias o infecciosas agudas**
 - **Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST) en adultos en los que no esté indicada una intervención invasiva (ICP) urgente (< 120 min.)**
 - **Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) en pacientes tratados con trombolíticos o que inicialmente no reciban ningún otro tratamiento de reperfusión.**
 - **Tratamiento de adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante.**
- Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Tratamiento de adultos con Trombosis Venosa Profunda (TVP) aguda y tratamiento del Embolismo Pulmonar (EP) agudo, excepto en pacientes hemodinámicamente inestables o en pacientes que requieran trombólisis o embolectomía pulmonar.

Nueva dosificación:

Posología y forma de administración

Posología

- Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o abdominal

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada postoperatoriamente por inyección subcutánea.

La dosis inicial debe administrarse 6 horas después de finalizada la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

El tratamiento debe continuar hasta que el riesgo de tromboembolismo venoso haya disminuido, normalmente hasta que el paciente deambule, y como mínimo de 5 a 9 días tras la intervención quirúrgica. La experiencia muestra que en los pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera, el riesgo de ETV continúa una vez transcurridos 9 días tras la cirugía. En estos pacientes debe considerarse el uso de profilaxis prolongada con fondaparinux hasta 24 días adicionales.

Pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan alto riesgo de complicaciones tromboembólicas según una valoración del riesgo individual

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día administrada por inyección subcutánea. En pacientes no quirúrgicos inmovilizados se ha estudiado clínicamente una duración de tratamiento de 6-14 días.

Tratamiento de la angina inestable o del infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (AI/IMSEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día administrada mediante inyección subcutánea. El tratamiento se debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, y se continuará durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una intervención coronaria percutánea (ICP), se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en AI/IMSEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 2 horas desde la retirada del catéter.

Tratamiento del infarto de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST)

La dosis recomendada de fondaparinux es 2,5 mg una vez al día. La primera dosis de fondaparinux se administra por vía intravenosa y las siguientes dosis se administran mediante inyección subcutánea. El tratamiento debe comenzar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y continuar durante un máximo de 8 días o hasta el alta hospitalaria, si esta ocurriera antes.

Si el paciente va a someterse a una ICP no-primaria, se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) durante la ICP de acuerdo con la práctica médica estándar, teniendo en cuenta el riesgo potencial de sangrado del paciente y el tiempo transcurrido desde la última dosis de fondaparinux. El tiempo que debe transcurrir desde la retirada del catéter hasta el reinicio del tratamiento subcutáneo con fondaparinux debe decidirse según criterio clínico. En el ensayo clínico principal en IMCEST, el tratamiento con fondaparinux no se reinició hasta que transcurrieron al menos 3 horas desde la retirada del catéter.

• **Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG)**

En pacientes con IMCEST o AI/IMSEST que vayan a ser sometidos a cirugía de by-pass coronario (CABG), siempre que sea posible, no debe administrarse fondaparinux durante las 24 horas anteriores a la cirugía y podrá reiniciarse 48 horas después de la operación.

Tratamiento de trombosis venosa superficial

La dosis recomendada de fondaparinux es de 2,5 mg una vez al día, administrada mediante inyección subcutánea. Los pacientes a los que se les puede administrar el tratamiento de fondaparinux 2,5 mg deben tener trombosis venosa superficial espontánea, aislada, sintomática, aguda de los miembros inferiores, de al menos 5 cm de largo y confirmada mediante ultrasonografía u otros métodos objetivos. El tratamiento se debe iniciar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico y después de la exclusión de la presencia de trombosis venosa profunda concomitante (TVP) o de trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral. El tratamiento se debe continuar durante un mínimo de 30 días, y hasta un máximo de 45 días, en pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas. Se les puede recomendar a los pacientes que se administren a sí mismos el producto cuando se



considera que desean y son capaces de hacerlo. Los médicos deberán proporcionar instrucciones claras para la autoadministración.

- Pacientes que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos

En pacientes con trombosis venosa superficial que se vayan a someter a cirugía o a otros procedimientos invasivos, no se debe administrar fondaparinux en las 24 h antes de la cirugía siempre que sea posible. Fondaparinux se debe reiniciar al menos 6 horas después de la operación siempre que se haya obtenido la hemostasia.

- Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

La dosis recomendada de fondaparinux es de 7,5 mg una vez al día (pacientes con peso corporal > 50 kg, ≤ 100 kg), administrada por inyección subcutánea. Para pacientes con peso corporal < 50 kg, la dosis recomendada es de 5 mg. Para pacientes con peso corporal > 100 kg, la dosis recomendada es de 10 mg.

El tratamiento debe continuar durante un mínimo de 5 días y hasta que se haya establecido una adecuada anticoagulación oral (International Normalized Ratio entre 2 y 3). Debería iniciarse el tratamiento de anticoagulación oral concomitante tan pronto como sea posible, y normalmente antes de las 72 horas. El periodo medio de administración en los ensayos clínicos fue de 7 días, y la experiencia clínica en tratamientos superiores a 10 días es limitada.

Poblaciones especiales

- Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Prevención de ETV tras Cirugía

En pacientes sometidos a cirugía, el período de tiempo que debe transcurrir hasta la primera administración de fondaparinux debe respetarse estrictamente en pacientes > 75 años y/o con peso corporal < 50 kg y/o con insuficiencia renal cuyos niveles de aclaramiento de creatinina se encuentren entre 20 y 50 ml/min.

La primera administración de fondaparinux no debe realizarse antes de que hayan transcurrido 6 horas desde la finalización de la intervención quirúrgica. Sólo debe administrarse la inyección una vez establecida la hemostasia.

Insuficiencia renal

- Profilaxis de ETV - Fondaparinux no debe administrarse a pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. En pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina comprendidos entre 20 y 50 ml/min debe reducirse la dosis a 1,5 mg una vez al día. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min).
- Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST – Fondaparinux no debe administrarse en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. No es necesaria una reducción de la dosis en pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina > 20 ml/min.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 ml/min). No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática

- **Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST** - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial** – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con insuficiencia hepática grave y, por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Bajo peso corporal

- **Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST** – Pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg tienen un mayor riesgo de sangrado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial** – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial** – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

- Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Pacientes de edad avanzada - No es necesario un ajuste de la dosis. Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con edad ≥ 75 años, ya que la función renal disminuye con la edad.

Insuficiencia renal - Fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (> 100 kg) y que padecen insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). En este subgrupo, tras una dosis diaria inicial de 10 mg, puede considerarse una reducción de dosis a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.

Fondaparinux no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática - No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En pacientes con insuficiencia hepática grave, fondaparinux debe utilizarse con precaución. debido a que no se ha estudiado en este grupo de pacientes.

Población pediátrica - Fondaparinux no está recomendado para uso en niños menores de 17 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

- **Administración subcutánea**

Fondaparinux se administra por inyección subcutánea profunda mientras el paciente está recostado. La administración debe efectuarse alternando los lugares de inyección

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en la pared abdominal anterolateral derecha e izquierda y en la pared abdominal posterolateral derecha e izquierda. Para evitar la pérdida de medicamento cuando se utiliza la jeringa prellenada, abstenerse de expulsar la burbuja de aire de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente en toda su longitud, en un pliegue cutáneo formado entre los dedos pulgar e índice, manteniendo el pliegue durante toda la inyección.

- **Administración intravenosa (sólo la primera dosis en pacientes con IMCEST)**

La administración intravenosa debe realizarse utilizando una vía existente, bien de forma directa o bien utilizando una minibolsa de volumen pequeño (25 o 50 ml) de suero salino 0,9%. No eliminar la burbuja de aire de la jeringa prellenada antes de la inyección con el fin de evitar cualquier pérdida de medicamento. La vía intravenosa utilizada debe lavarse bien con suero salino después de administrar la inyección con el fin de asegurar que todo el medicamento se ha administrado. Si se administra fondaparinux utilizando una mini-bolsa, la perfusión se debe realizar durante 1 a 2 minutos.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

- Hemorragia significativa, clínicamente activa
- Endocarditis bacteriana aguda
- Insuficiencia renal grave, definida por un aclaramiento de creatinina < 20 ml/min para la presentación de 2.5mg/0.4mL y < 30 ml/min para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fondaparinux sólo puede administrarse por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intramuscular.

Para tratamiento, existe experiencia limitada con fondaparinux en pacientes hemodinámicamente inestables y no existe experiencia en pacientes que requieran trombólisis, embolectomía o inserción de un filtro en la vena cava.

Hemorragia

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo hemorrágico incrementado, tal y como los que presentan trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos (por ejemplo número de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$), patología gastrointestinal ulcerosa activa y hemorragia intracraneal reciente o poco tiempo después de cirugía cerebral, raquídea u oftalmológica, y en los grupos especiales de pacientes que se detallan a continuación.

- Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Para la prevención de ETV, no deben administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Cuando sea



necesario, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina ó clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.

Para el tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST, Fondaparinux debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros agentes que incrementen el riesgo de hemorragia (tales como inhibidores GPIIb/IIIa o trombolíticos).

Para el tratamiento de trombosis venosa superficial – Fondaparinux se debe utilizar con precaución en pacientes que se están tratando concomitantemente con otros medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia.

ICP y riesgo de trombos en el catéter guía

No se recomienda la administración de fondaparinux en pacientes con IMCEST sometidos a ICP primaria, antes ni durante la ICP. De modo similar, no se recomienda el uso de fondaparinux antes o durante la ICP urgente, en pacientes con AI/IMSEST y con enfermedades que supongan un riesgo para la vida, tales como angina refractaria o recurrente asociada con una desviación dinámica del segmento ST, fallo cardíaco, arritmias que supongan un riesgo para la vida o inestabilidad hemodinámica.

En pacientes con AI/IMSEST e IMCEST sometidos a ICP no-primaria, no se recomienda la utilización de fondaparinux como único anticoagulante durante la ICP, debido a un mayor riesgo de trombos en el catéter guía. Por ello, se debe utilizar el adyuvante HNF en ICP no-primario, de acuerdo con la práctica médica estándar.

Pacientes con trombosis venosa superficial - Se debe confirmar la presencia de trombosis venosa superficial que se extienda más allá de 3 cm hacia la confluencia safeno-femoral y se debe excluir TVP concomitante por ultrasonografía de compresión o por métodos objetivos antes de iniciar el tratamiento con fondaparinux. No hay datos con respecto al uso de fondaparinux 2,5 mg en pacientes con trombosis venosa superficial con TVP concomitante o con trombosis venosa superficial a menos de 3 cm de la confluencia safeno-femoral.

No se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux 2,5 mg en los siguientes grupos: pacientes con trombosis venosa superficial tras escleroterapia o que aparezca como complicación de la colocación de una vía intravenosa, pacientes con antecedentes de trombosis venosa superficial en los 3 meses anteriores, pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa en los 6 meses anteriores, o pacientes con cáncer activo.

- Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Al igual que otros anticoagulantes, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que se hayan sometido recientemente a una intervención quirúrgica (<3 días) y únicamente cuando la hemostasia se haya establecido.

No debe administrarse concomitantemente con fondaparinux agentes que puedan incrementar el riesgo de hemorragia. Estos agentes incluyen desirudina, agentes fibrinolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, heparina, heparinoides o heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Durante el tratamiento de la TVP, el tratamiento concomitante con antagonistas de la vitamina K debe administrarse de acuerdo con la información recogida en la sección 4.5. Deben utilizarse con precaución otros medicamentos antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico, dipiridamol, sulfpirazona, ticlopidina o clopidogrel), y los AINEs. Si la administración concomitante es esencial será necesario realizar un seguimiento estricto.



Anestesia raquídea /epidural

En pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor, en el caso de administración concomitante de fondaparinux en pacientes con anestesia raquídea/epidural o punción raquídea no se puede excluir la formación de hematomas epidurales o espinales, que pueden causar parálisis prolongada o permanente. El riesgo de estos eventos infrecuentes puede ser mayor con el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o la administración concomitante de otros medicamentos que influyan sobre la hemostasia.

En pacientes que reciben fondaparinux para el tratamiento de la TVP y no como profilaxis, no debe ser utilizada la anestesia raquídea/epidural en caso de intervenciones quirúrgicas.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se incrementa el riesgo de sangrado. Dado que la función renal disminuye habitualmente con la edad, en pacientes de edad avanzada se puede reducir la eliminación, y por tanto, aumentar la exposición a fondaparinux. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP y con edades < 65 años, 65-75 y > 75 años fueron del 3,0 %, 4,5 % y 6,5 % respectivamente. Las incidencias correspondientes en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de la TVP fueron del 2,5 %, 3,6 % y 8,3 % respectivamente, cuando las incidencias en los pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 5,5 %, 6,6 % y 7,4 %, respectivamente. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada.

Bajo peso corporal

- **Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST** - Los pacientes con peso corporal < 50 kg tienen un riesgo de sangrado incrementado. La eliminación de fondaparinux disminuye con el peso. Fondaparinux debe utilizarse con precaución en estos pacientes.
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial** – no se han estudiado la seguridad y eficacia de fondaparinux en pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg y por tanto, no se recomienda el uso de fondaparinux en estos pacientes.

Insuficiencia renal

- Para la presentación 2.5mg/0.5ml:

Fondaparinux se excreta principalmente por vía renal.

- **Profilaxis de ETV** - Los pacientes con niveles de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min deben tratarse con precaución ya que presentan un incremento del riesgo de sangrado. Se dispone de datos clínicos limitados de pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min.
- **Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST** - Existen datos clínicos limitados en relación con el uso de fondaparinux 2,5 mg una vez al día en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST y niveles de aclaramiento de creatinina entre 20 y 30 ml/min. Por lo tanto, el médico deberá determinar si el beneficio del tratamiento es superior a los riesgos.
- **Tratamiento de trombosis venosa superficial** –Fondaparinux no se debe utilizar en pacientes con aclaramiento de creatinina <20 ml/min. En pacientes con un aclaramiento de creatinina en el rango de 20 a 50 ml/min, se debe reducir la dosis a 1,5 mg una vez al día. No se han establecido la seguridad y eficacia de 1,5 mg.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

El riesgo de sangrado aumenta al agravarse la insuficiencia renal. Se sabe que fondaparinux se excreta principalmente por vía renal. Las incidencias de sangrado en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado en el tratamiento de la TVP o EP con función renal normal, insuficiencia renal leve, insuficiencia renal moderada e insuficiencia renal grave fueron del 3,0 % (34/1132), 4,4 % (32/733), 6,6 % (21/318) y 14,5 % (8/55) respectivamente. Las incidencias correspondientes a pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de enoxaparina en el tratamiento de TVP fueron del 2,3 % (13/559), 4,6 % (17/368), 9,7 % (14/145) y 11,1 % (2/18) respectivamente y en pacientes a los que se les administró el régimen recomendado de HNF en el tratamiento de EP fueron del 6,9 % (36/523), 3,1 % (11/352), 11,1 % (18/162) y del 10,7 % (3/28), respectivamente.

Fondaparinux está contraindicado en la insuficiencia renal grave (niveles de aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y deberá administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). La duración del tratamiento no deberá exceder del período estudiado en el ensayo clínico (media de 7 días).

No hay experiencia en el subgrupo de pacientes con peso corporal elevado (>100 kg) y que padezcan insuficiencia renal moderada (niveles de aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min). Fondaparinux deberá administrarse con precaución en dichos pacientes. Tras una dosis inicial diaria de 10 mg, puede considerarse una reducción de la dosis diaria a 7,5 mg, basado en el modelo farmacocinético.

Insuficiencia hepática grave

- Prevención de ETV y Tratamiento de AI/IMSEST e IMCEST - No es necesario ajustar la dosis de fondaparinux. No obstante, fondaparinux debe administrarse con precaución en pacientes que padezcan insuficiencia hepática grave, debido al déficit de factores de coagulación ya que comporta un mayor riesgo hemorrágico.
- Tratamiento de trombosis venosa superficial –No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de fondaparinux para el tratamiento de trombosis venosa superficial en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por tanto, fondaparinux no se recomienda para el tratamiento de trombosis venosa superficial en estos pacientes.

Pacientes con Trombocitopenia Inducida por Heparina

Fondaparinux debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de Trombocitopenia Inducida por Heparinas (TIH). No se ha estudiado formalmente la eficacia y seguridad de fondaparinux en pacientes con TIH tipo II. Fondaparinux no se une al factor 4 plaquetario y no presenta reacción cruzada con sueros de pacientes con TIH tipo II. Sin embargo, se han recibido notificaciones espontáneas raras de casos de TIH en pacientes tratados con fondaparinux. Hasta la fecha, no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con fondaparinux y la aparición de TIH.

Alergia al látex

El protector de la aguja de la jeringa prellenada puede contener goma de látex natural seco que podría causar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Fertilidad, embarazo y lactancia

- Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fondaparinux en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no son suficientes en lo que respecta a los efectos sobre el embarazo, el desarrollo embrio- fetal, el parto y el desarrollo postnatal,

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debido a la exposición limitada. No se debe prescribir fondaparinux a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario.

- **Lactancia**

Fondaparinux se excreta a través de la leche de rata pero se desconoce si fondaparinux se excreta a través de la leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fondaparinux. Sin embargo, es improbable que se produzca la absorción por vía oral en el niño.

- **Fertilidad**

No hay datos disponibles sobre el efecto de fondaparinux en la fertilidad humana. Los estudios en animales no han mostrado ningún efecto en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia con fondaparinux son complicaciones hemorrágicas (en diversas localizaciones incluyendo casos raros de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal) y anemia. Fondaparinux se debe usar con precaución en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia.

La seguridad de fondaparinux 2,5 mg se ha valorado en:

- 3.595 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores administrándose hasta 9 días
- 327 pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera tratados durante 3 semanas tras un tratamiento de prevención inicial de una semana
- 1.407 pacientes sometidos a cirugía abdominal tratados hasta 9 días
- 425 pacientes no quirúrgicos inmovilizados que presentan riesgo de complicaciones tromboembólicas tratados hasta 14 días
- 10.057 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) sin elevación del segmento ST (AI o IMSEST)
- 6.036 pacientes sometidos a tratamiento de Síndrome Coronario Agudo (SCA) con elevación del segmento ST (IMCEST).

La seguridad de fondaparinux ha sido evaluada en 2.517 pacientes tratados para el TromboEmbolismo Venoso (TEV) y tratados con fondaparinux durante un período medio de 7 días. Las reacciones adversas más frecuentes fueron complicaciones en el sangrado.

Para la prevención de ETV, las reacciones adversas notificadas por el investigador que al menos están posiblemente relacionadas con fondaparinux se presentan agrupadas según su frecuencia (muy frecuentes: $> 1/10$; 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 según la clasificación de órganos y sistemas en orden decreciente de gravedad; dichas reacciones adversas deben interpretarse dentro del contexto quirúrgico y médico.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores y/o cirugía abdominal	Reacciones adversas en pacientes no quirúrgicos inmovilizados
Infecciones e infestaciones	Raras: infección de la herida postoperatoria	-
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia postoperatoria, anemia Poco frecuentes: hemorragia (epistaxis, gastrointestinal, hemoptisis, hematuria, hematoma), trombocitopenia, púrpura, trombocitemia, plaquetas anormales, alteración de la coagulación	Frecuentes: hemorragia (hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia gingival) Poco frecuentes: anemia
Trastornos del sistema alérgica inmunológico	Raras: reacción (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)	Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras: hipopotasiemia	-
Trastornos del sistema nervioso	Raras: ansiedad, somnolencia, vértigo, mareo, cefalea, confusión	-
Trastornos vasculares	Raras: hipotensión	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: disnea, tos	Poco frecuentes: disnea
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náusea, vómito Raras: dolor abdominal, dispepsia, gastritis, estreñimiento, diarrea	-
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas, función hepática anormal Raras: bilirrubinemia	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema, prurito	Poco frecuentes: exantema, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Poco frecuentes: edema, edema periférico, fiebre, exudado de la herida Raras: dolor torácico, fatiga, sofoco, dolor en piernas, edema genital, rubor,	Poco frecuentes: dolor torácico

	síncope	
--	---------	--

Raramente se han observado casos de sangrado intracraneal/intracerebral y retroperitoneal en otros estudios o en la experiencia post-comercialización.

El perfil de acontecimientos adversos notificados en el programa de SCA coincide con las reacciones adversas al medicamento identificadas en la prevención de ETV.

La hemorragia fue un acontecimiento notificado frecuentemente en pacientes con AI/IMSEST e IMCEST. En el ensayo fase III en AI/IMSEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave fue de un 2,1% (fondaparinux) vs. 4,1% (enoxaparina) hasta el Día 9 incluido. En el ensayo fase III en IMCEST la incidencia adjudicada de hemorragia grave, de acuerdo con el criterio TIMI modificado, fue de un 1,1% (fondaparinux) vs. 1,4% (control [HNF/placebo]) hasta el Día 9 incluido.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en AI/IMSEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron cefalea, dolor torácico y fibrilación auricular.

Los acontecimientos adversos no hemorrágicos, notificados con mayor frecuencia en el ensayo fase III en IMCEST (notificados en al menos un 1% de los pacientes tratados con fondaparinux) fueron fibrilación auricular, pirexia, dolor torácico, cefalea, taquicardia ventricular, vómitos e hipotensión.

Para las presentaciones 5mg/0.4ml, 7,5mg/0.6ml, 10mg/0.8ml:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas en pacientes en tratamiento de la TVP (1)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes: hemorragia (gastrointestinal, hematuria, hematoma, epistaxis, haemoptysis, hemorragia útero- vaginal, haemartrosis, ocular, púrpura, contusiones). Poco frecuentes: anemia, trombocitemia Raras: otros sangrados (hepático, retroperitoneal, intracraneal/intracerebral), trombocitemia.
Trastornos del sistema inmunológico	Raras: reacción alérgica (incluyendo notificaciones muy raras de angioedema, reacción anafiláctica/anafilactoide)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras: aumento del nitrógeno no proteínico (Npn) (2)
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: cefalea Raras: mareos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náuseas, vómitos Raras: dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes: función hepática alterada, aumento de las enzimas hepáticas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras: rash eritematoso, prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: dolor, edema Raras: reacción en el lugar de la inyección

(1) las reacciones adversas aisladas no se han considerado excepto si fueron relevantes desde el punto de vista médico.

(2) nitrógeno no proteínico como urea, ácido úrico, aminoácido, etc.

En la experiencia post-comercialización se han notificado casos raros de gastritis, estreñimiento, diarrea y bilirrubinemia.

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.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración concomitante de fondaparinux con agentes que puedan elevar el riesgo de sangrado incrementan el riesgo hemorrágico.

Anticoagulantes orales (warfarina), los inhibidores plaquetarios (ácido acetilsalicílico), los AINEs (piroxicam) y la digoxina no interactúan con la farmacocinética de fondaparinux. La dosis de fondaparinux (10 mg) en los estudios de interacción fue superior a la dosis recomendada para las indicaciones actual del producto. Fondaparinux tampoco influye sobre la actividad INR de warfarina, ni en el tiempo de sangrado bajo tratamiento con ácido acetilsalicílico o con piroxicam; asimismo tampoco influye en la farmacocinética de digoxina al alcanzar el estado estacionario.

Tratamiento de continuación con otros medicamentos anticoagulantes



Si el tratamiento de continuación va a iniciarse con heparina o HBPM, la primera inyección debe administrarse, como norma general, un día después de la última inyección de fondaparinux.

Si es necesario continuar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, el tratamiento con fondaparinux debe continuar hasta que se alcance el valor INR deseado.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión No. 29 del 29/11/2018 e IPP versión No. 29 del 29/11/2018.

3.4.1.4 AGRASTAT® 0,25 MG/ML

Expediente : 228406
Radicado : 20191132283
Fecha : 12/07/2019
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S

Composición:

Cada frasco vial por 50mL contiene Tirofiban clorhidrato monohidrato equivalente a 12,5 mg de Tirofiban base

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Agrastat® está indicado, en combinación con heparina, en los pacientes con angina inestable o síndrome coronario agudo sin elevación del st (scasest), para prevenir trastornos cardíacos isquémicos. También está indicado en los pacientes con síndromes de isquemia coronaria a los que se les practica una angioplastia o aterectomía coronaria, para prevenir complicaciones isquémicas relacionadas con la oclusión brusca de la arteria coronaria tratada

Contraindicaciones:

Contraindicado en pacientes que son hipersensibles a cualquiera de los componentes del producto. Debido a que la inhibición de la agregación plaquetaria aumenta el riesgo de sangrado, este producto esta contraindicado en pacientes con sangrado interno activo, historia de hemorragia intracraneal, neoplasia intracraneal, malformación arteriovenosa o aneurisma y en pacientes quienes desarrollaron trombocitopenia después de una exposición previa a este producto. Embarazo y lactancia. Precauciones: deberá tenerse cuidado cuando se use con otros medicamentos que afecten la homeostasis. No se ha establecido la seguridad del producto cuando se usa en combinación con agentes trombolíticos. Durante la terapia, los pacientes deberán ser monitorizados por sangrado potencial. Cuando se requiera tratamiento para sangrado, deberá considerarse la discontinuación del producto. Deberá darse consideración también a las transfusiones.

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

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

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Inserto CO-Agr-05.2019 allegado mediante radicado No. 20191132283
- Información para prescribir CO-Agr-05.2019 allegado mediante radicado No. 20191132283

Nuevas indicaciones:
Agrastat está indicado para pacientes con síndromes isquémicos coronarios sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) para prevenir eventos cardiovasculares mayores y también está indicado para pacientes con Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SICA-SEST) para prevenir eventos isquémicos cardíacos.

Nueva dosificación
Dosis y administración

El vial de Agrastat (concentrado) debe ser diluido antes de la administración.

Agrastat es solamente para uso intravenoso, utilizando equipo estéril. Agrastat puede ser coadministrado con heparina a través de la misma línea.

Se recomienda el uso de Agrastat con un aparato de infusión calibrada. Debe tenerse cuidado para evitar una carga de infusión prolongada. Debe también tenerse cuidado en calcular la dosis del bolo y los rangos de infusión basados en el peso del paciente.

En estudios clínicos los pacientes recibieron Ácido acetilsalicílico (AAS), a menos que estuviera contraindicado.

Angina Inestable o Infarto del Miocardio No Q:
Agrastat deberá ser administrado intravenosamente, en combinación con heparina, en un rango de infusión inicial de 0.4 microgramos/kg/min en 30 minutos. Una vez que se complete la infusión inicial, Agrastat deberá continuarse en un rango de infusión de mantenimiento de 0.1 microgramo/kg/min. La tabla a continuación se provee como una guía para ajustar la dosis según el peso.

La inyección de Agrastat debe diluirse a la misma concentración de la Inyección de Agrastat previamente mezclada, de acuerdo con lo anotado bajo instrucciones para su uso.

Peso del paciente (kg)	Mayoría de pacientes		Insuficiencia renal severa	
	Rata de infusión del bolo de carga 30 minutos (ml/hr)	Rata de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Rata de infusión del bolo de carga 30 minutos (ml/hr)	Rata de infusión de mantenimiento (ml/hr)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

La duración recomendada de la infusión de mantenimiento debe ser de al menos 48 horas. La infusión de Agrastat se puede continuar a través de la angiografía y debe mantenerse por 12 a 24 horas después de la ICP. Una vez que el paciente esté clínicamente estable y el médico tratante no planeé una ICP, se debe suspender la infusión. La duración total del tratamiento no debe exceder 108 horas. En el estudio que demostró eficacia (PRISM PLUS), la infusión de Agrastat se administró por un promedio de 71.3 horas.

Angioplastia/Aterectomía:

En pacientes que se someten a una ICP dentro de las 4 horas posteriores al diagnóstico, Agrastat se administra por vía intravenosa al inicio de la ICP utilizando un bolo inicial de 25

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

microgramos / kg durante un período de 3 minutos, seguido de una infusión continua a una velocidad de 0,15 microgramos / kg / min durante 12-24 horas. En pacientes con infarto agudo de miocardio (IAMCEST) destinados a una ICP primaria, el régimen del bolo de dosis de 25 microgramos / kg debe iniciarse tan pronto como sea posible después del diagnóstico. La tabla a continuación se provee como una guía para ajustar la dosis según el peso.

La inyección de Agrastat debe diluirse a la misma concentración de la Inyección de Agrastat previamente mezclada, de acuerdo con lo anotado bajo instrucciones para su uso.

Peso del paciente (kg)	Mayoría de pacientes		Insuficiencia renal severa	
	Bolo a ser administrado en 3 minutos (ml)	Rata de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Bolo a ser administrado en 3 minutos (ml)	Rata de infusión de mantenimiento (ml/hr)
30-37	7	6	4	3
38-45	8	8	4	4
46-54	10	9	5	5
55-62	12	11	6	6
63-70	13	12	7	6
71-79	15	14	8	7
80-87	17	15	9	8
88-95	18	17	9	9
96-104	20	18	10	9
105-112	22	20	11	10
113-120	23	21	12	11
121-128	25	23	13	12
129-137	26	24	13	12
138-145	28	26	14	13
146-153	30	27	15	14

La infusión de mantenimiento de Agrastat deberá ser administrada por 36 horas. Al terminar el procedimiento, deberá de discontinuarse la heparina y deberán de removerse los introductores arteriales cuando el tiempo de coagulación activado del paciente sea < 180 segundos.

Pacientes con Insuficiencia Renal Severa

De acuerdo con lo especificado en las anteriores tablas de dosificación, se debe reducir en un 50% la dosis de Agrastat en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Otras Poblaciones de Pacientes

No son necesarios ajustes en las dosis para pacientes de edad avanzada o pacientes femeninos.

Nuevas precauciones y advertencias
Precauciones generales

Agrastat deberá usarse con cuidado en los siguientes pacientes:

- Sangrado reciente (< 1 año), incluyendo historia de sangrado gastrointestinal o sangrado genitourinario clínicamente significativo.
- Coagulopatía conocida, trastornos plaquetarios o historia de trombocitopenia
- Recuento plaquetario < 150,000 células/mm³
- Historia de enfermedad cerebrovascular en el último año
- Procedimientos quirúrgicos importantes o trauma físico severo en el último mes
- Procedimiento epidural reciente
- Historia, síntomas o hallazgos sugestivos de disección aórtica
- Hipertensión severa no controlada (presión arterial sistólica > 180 mmHg y/o presión arterial diastólica > 110 mmHg)
- Pericarditis aguda
- Retinopatía hemorrágica
- Hemodiálisis crónica

Contenido de sodio:
El concentrado de Agrastat para solución por infusión contiene aproximadamente 189 mg de

Acta No. 14 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sodio por vial de 50 mL, lo que se debe tomar en consideración para pacientes con una dieta de sodio controlado.

Precauciones Hemorrágicas

Debido a que Agrastat inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener precaución cuando se usa con otros medicamentos que afectan la hemostasia. La eficacia y seguridad de Agrastat cuando se usa en combinación con agentes trombolíticos no se ha establecido. Por consiguiente, no se recomienda el uso de Agrastat en combinación con terapia trombolítica. Agrastat se debe discontinuar inmediatamente si surgen circunstancias que requieran una operación de emergencia de injerto de derivación arterial coronaria (CABG).

Se han reportado hemorragias fatales.

Sitio de Acceso de la Arteria Femoral: Agrastat está asociado con aumentos menores en los rangos de sangrado, particularmente a nivel del sitio de acceso en la colocación del introductor femoral. Al intentar un acceso vascular, se deberá tener cuidado en puncionar solamente la pared anterior de la arteria femoral, evitando la técnica de Seldinger (a través) para obtener acceso a la vaina. Deberá tenerse cuidado para obtener una hemostasia apropiada cuando se retiren los introductores, seguidos de observación cuidadosa.

Monitoreo de Laboratorio: El recuento plaquetario, hemoglobina y hematocrito deberán ser monitorizados previo al tratamiento, hasta 6 horas después del bolo o la infusión de carga y por lo menos diariamente en adelante durante la terapia con Agrastat (o más frecuentemente si hay evidencia de una disminución significativa). Se debe considerar el monitoreo de recuento plaquetario previo en pacientes que hubieran recibido antagonistas del receptor GP IIb/IIIa anteriormente. Si el paciente presenta una disminución en el recuento de plaquetas a $< 90,000$ células/mm³, se deben realizar recuentos plaquetarios adicionales para excluir una pseudotrombocitopenia. Si se confirma una trombocitopenia, se deberá discontinuar Agrastat y la heparina y monitorizar y tratar la condición apropiadamente.

Adicionalmente, se debe determinar el tiempo parcial de tromboplastina activada (PTTa) antes del tratamiento y se debe monitorizar cuidadosamente los efectos anticoagulantes de la heparina, mediante mediciones repetidas del PTTa y las dosis se deben ajustar en concordancia. Pueden ocurrir hemorragias potencialmente fatales, especialmente cuando se administra heparina junto con otros productos que afectan la hemostasia, como los antagonistas del receptor GIIb/IIIa.

Insuficiencia Renal Severa

En estudios clínicos, los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min) mostraron disminución en los aclaramientos plasmáticos de Agrastat. La dosis de Agrastat deberá reducirse en estos pacientes.

Embarazo

No existen o hay una cantidad limitada de datos del uso de clorhidrato de tirofiban en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. Agrastat no se recomienda durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Madres en periodo de lactancia

No se sabe si Agrastat se excreta en la leche humana.

Datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de clorhidrato de tirofiban en leche. No puede excluirse un riesgo para el recién nacido. Se debe tomar la decisión de si se debe suspender la lactancia o interrumpir la terapia con Agrastat, teniendo en cuenta la importancia-beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

No existe experiencia terapéutica de uso en niños pacientes <18 años con Agrastat, por lo tanto, no se recomienda el uso de Agrastat en estos pacientes.

Uso en personas de edad avanzada

En estudios clínicos la eficacia de Agrastat en las personas de edad avanzada (> 65 años) fue comparable a la observada en pacientes menores (< 65 años). Los pacientes de edad avanzada que están recibiendo Agrastat con heparina o heparina sola, tienen una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que pacientes menores. El riesgo aumentado de sangrado en pacientes tratados con Agrastat en combinación con heparina sobre el riesgo en los pacientes tratados con heparina sola fue comparable sin importar la edad. La incidencia global de eventos adversos no hemorrágicos fue mayor en pacientes mayores (comparado con pacientes menores); sin embargo, la incidencia de eventos adversos no hemorrágicos en estos pacientes fue comparable entre los grupos de Agrastat y heparina y heparina sola. No se recomienda ajustes en las dosis.

Nuevas reacciones adversas
Efectos secundarios:

El evento adverso más común relacionado con el medicamento, reportado durante terapia con Agrastat cuando se administró concomitante con heparina y Ácido acetilsalicílico (AAS), fue hemorragia (usualmente reportada por los investigadores como exudando o suave). Las incidencias de hemorragias mayores y menores utilizando el TIMI** criterio en el estudio PRISM PLUS (inhibición del receptor plaquetario para el manejo del síndrome isquémico - pacientes limitados por signos y síntomas inestables) y el estudio RESTORE (estudio randomizado de Eficacia de Tirofiban para hallazgos y restenosis) se muestran abajo:

	Estudio PRISM PLUS† (UAP/Estudio IM no Q)		Estudio RESTORE† (Angioplastia/Aterectomía)	
Sangrado	AGRASTAT Heparina (n=773) %	Heparina (n= 797) %	AGRASTAT Heparina (n=1071) %	Heparina (n= 1070) %
Sangrado mayor (criterio TIMI)‡	1.4	0.8	2.2	1.6
Sangrado menor (criterio TIMI)§	10.5	8.0	12.0	6.3
Transfusiones	4.0	2.8	4.3	2.5

† Pacientes que recibieron Ácido acetilsalicílico (AAS) a menos que está contraindicado

‡ Goteo de hemoglobina > 50 g/l con o sin un sitio identificado, hemorragia intracraneal, o taponamiento cardíaco.

§ Goteo de hemoglobina > 30 g/l con hemorragia de un sitio conocido, hematuria gruesa espontánea, hematemesis o hemoptisis.

No existían informes de la hemorragia intracraneal en el estudio PRISM PLUS para Agrastat en combinación con la heparina o en el grupo de control (que recibió la heparina). La incidencia de hemorragia intracraneal en el estudio RESTORE fue de 0.1% para Agrastat en combinación con la heparina y 0.3% para el grupo de control (que recibió la heparina). En el estudio PRISM PLUS, las incidencias de hemorragia retroperitoneal reportadas para Agrastat en combinación con la heparina, y para el grupo de control fueron 0.0% y 0.1%, respectivamente. En el estudio RESTORE, las incidencias de la hemorragia retroperitoneal reportadas para Agrastat en combinación con la heparina, y el grupo de control fueron 0.6% y 0.3%, respectivamente.

Los pacientes femeninos y los pacientes mayores que recibieron Agrastat con heparina o heparina sola, tuvieron una incidencia más alta de las complicaciones por hemorragias que los pacientes masculinos o pacientes más jóvenes, respectivamente. El riesgo incremental de hemorragias en pacientes tratados con Agrastat en combinación con heparina sobre el riesgo en los pacientes tratados con la heparina sola fue comparable sin importar edad o género. No se recomienda ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios clínicos, las incidencias de eventos adversos fueron generalmente similares entre diversas razas, pacientes con o sin hipertensión, pacientes con o sin diabetes mellitus, y los pacientes con o sin hipercolesterolemia.

La incidencia total de los eventos adversos no hemorrágicos fue más alta en los pacientes femeninos (comparados a los pacientes masculinos) y pacientes mayores (comparados con pacientes más jóvenes). Sin embargo, las incidencias de los eventos adversos no hemorrágicos en estos pacientes fueron comparables entre el Agrastat con heparina y los grupos con heparina sola.

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en experiencia posterior a la comercialización:

Hemorragia: hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, hemopericardio, hemorragia pulmonar (alveolar) y hematoma espinal-epidural. Las hemorragias fatales se han reportado raramente; Cuerpo como un conjunto: Disminuciones agudas y/o severas del conteo de plaquetas que se pueden estar asociadas a escalofríos, fiebre de bajo grado, o complicaciones de hemorragias; Hipersensibilidad: Reacciones alérgicas severas incluyendo reacciones anafilácticas. Los casos reportados han ocurrido durante el primer día de infusión tirofiban, durante el tratamiento inicial, y durante el readministración de tirofiban. Algunos casos se han asociado a la trombocitopenia severa (conteo de plaquetas < de 10,000/mm³).

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más común de la que se tienen informes durante la terapia con Agrastat, al usarlo concomitantemente con heparina, AAS y otros agentes antiplaquetarios orales, fue el sangrado, que generalmente involucró sangrado mucocutáneo leve o sangrado leve en el sitio de cateterización.

También se ha informado de casos de hemorragia gastrointestinal, retroperitoneal, intracraneal, hemorroidal y postoperatoria, hematoma epidural en la región espinal, hemopericardio y hemorragia pulmonar (alveolar). Las tasas de sangrado mayor TIMI y sangrado intracraneal en los estudios pivotaes de Agrastat fueron ≤2.2% y <0.1%, respectivamente. La reacción adversa más grave fue sangrado fatal.

En los estudios pivotaes, la administración de Agrastat se asoció con trombocitopenia (conteo de plaquetas <90,000/mm³), que ocurre en el 1.5% de los pacientes tratados con Agrastat y heparina. La incidencia de trombocitopenia grave (conteo de plaquetas <50,000/mm³) fue de 0.3%. Las reacciones adversas no hemorrágicas más comunes asociadas con Agrastat administrado simultáneamente con heparina fueron náuseas (1.7%), fiebre (1.5%) y cefalea (1.1%).

Sangrado.

Con el régimen de infusión de 0.4 microgramos/kg/min y el régimen posológico con bolo de 25 microgramos/kg, las tasas de complicaciones hemorrágicas mayores son bajas y no se incrementan significativamente.

En la literatura publicada, no hay evidencia de incremento del sangrado mayor con el régimen del bolo de dosis de 25 microgramos/kg de Agrastat. Los datos del estudio ADVANCE sugieren que el número de eventos de sangrado es bajo y no parece haber aumentado significativamente en comparación con el placebo. No hubo sangrados mayores TIMI ni transfusiones en ninguno de los grupos. El sangrado menor TIMI con el régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg de Agrastat fue 4% en comparación con el 1% en el grupo del placebo p=0.19.

En el estudio On-TIME 2, no hubo diferencias significativas en la incidencia de sangrado mayor TIMI (3.4% contra 2.9% p=0.58) y sangrado menor TIMI (5.9% contra 4.4%; p=0.206) entre el régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg de Agrastat y el grupo de control.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las tasas de TIMI mayor (2.4% contra 1.6%, $p=0.44$) y sangrado menor (4.8% contra 6.2%, $p=0.4$) tampoco fueron significativamente diferentes entre la dosis de 25 microgramos/kg de Agrastat y la dosis estándar de abciximab, que se compararon en el estudio MULTISTRATEGY.

Con base en una evaluación de las complicaciones hemorrágicas realizada en el contexto de un meta análisis ($n=4076$ pacientes con SCA), el régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg de Agrastat no incrementa significativamente las tasas de hemorragia mayor o trombocitopenia en comparación con el placebo. Al considerar los estudios del régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg de Agrastat en comparación con abciximab, los resultados de los estudios individuales no demuestran una diferencia significativa en hemorragia mayor entre los dos tratamientos.

Trombocitopenia

En los estudios de fase II y III, los pacientes tratados con Agrastat y heparina tuvieron más probabilidades de experimentar disminuciones en el recuento de plaquetas que los pacientes en el grupo de control con heparina sola. Estas disminuciones fueron reversibles al suspender Agrastat. Se han observado disminuciones de plaquetas en pacientes sin antecedentes de trombocitopenia tras la administración de los antagonistas de los receptores GP IIb / IIIa y puede estar asociado con escalofríos, fiebre leve o complicaciones hemorrágicas.

El análisis de los estudios que compararon el régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg contra abciximab produjo una tasa significativamente más baja de trombocitopenia para Agrastat (0.45% contra 1.7%, $OR=0.31$, $p=0.004$).

Reacciones alérgicas graves incluyendo reacciones anafilácticas.

Los casos informados han ocurrido durante el primer día de la infusión de Agrastat, durante el tratamiento inicial y durante la readministración de Agrastat. Algunos casos se han asociado con trombocitopenia grave (conteos de plaquetas $<10,000/mm^3$).

Resultados de pruebas de laboratorio

Los eventos adversos más frecuentemente observados del laboratorio en los pacientes que recibían Agrastat concomitante con heparina fueron relacionados con hemorragia. Las disminuciones de la hemoglobina y del hematocrito, y el conteo de plaquetas fueron observadas. Incrementos en presencia sangre oculta en la orina y de sangre oculta fecal también fueron observados.

Sobredosificación

En ensayos clínicos, la sobredosificación inadvertida con tirofiban ocurrida en dosis hasta 5 veces y 2 veces la dosis recomendada para la administración del bolo y la infusión de carga respectivamente. La sobredosificación inadvertida ocurrió en dosis hasta 9.8 veces la velocidad de infusión del mantenimiento 0.15 microgramo/kg/min.

La manifestación más frecuentemente reportada de sobredosificación fue hemorragia, sobre todo los eventos de sangrado mucocutáneo menor y sangrado menor en los sitios de cateterización cardiaca.

La sobredosis con Agrastat se debe tratar de acuerdo con la condición del paciente y la evaluación del médico familiar. Si es necesario el tratamiento de la hemorragia, la infusión de Agrastat se debe suspender. También se deben considerar las transfusiones de sangre y/o trombocitos. Agrastat se puede eliminar mediante hemodiálisis.

Nuevas interacciones

Interacción con medicamentos:

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agrastat se ha estudiado en uso concomitante con Ácido acetilsalicílico (AAS) y heparina. El uso de Agrastat, conjuntamente con la heparina y Ácido acetilsalicílico (AAS), se ha asociado a un aumento en la hemorragia comparada a la heparina y a Ácido acetilsalicílico (AAS) solas). Agrastat debe utilizarse con precaución cuando se administra con otros medicamentos que afecten al hemostasia (p.ej., warfarina).

Agrastat se ha utilizado concomitante en estudios clínicos con betabloqueadores, bloqueadores del canal del calcio, los agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y las preparaciones de nitrato sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

En un subconjunto de pacientes (n=762) en el estudio PRISM (inhibición del receptor plaquetario para el manejo del síndrome isquémico), la depuración plasmática de tirofiban en los pacientes que recibían uno de los medicamentos siguientes fue comparada a la de los pacientes que no recibían ese medicamento. No hubo interacciones clínicamente significativas de estos medicamentos en la depuración plasmática de tirofiban: acebutolol, acetaminofén, alprazolam, amlodipino, preparaciones de Ácido acetilsalicílico (AAS), atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato de sodio, enalapril, furosemida, gliburida, heparina, insulina, isosorbide, levotiroxina, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipino, preparaciones con nitrato, omeprazol, oxazepam, cloruro de potasio, propanolol, ranitidina, simvastatina, sucralfato, y temazepam.

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

Nuevas indicaciones:

Agrastat está indicado para pacientes con síndromes isquémicos coronarios sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) para prevenir eventos cardiovasculares mayores y también está indicado para pacientes con Síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SICA-SEST) para prevenir eventos isquémicos cardíacos.

Nueva dosificación:

Dosis y administración

El vial de Agrastat (concentrado) debe ser diluido antes de la administración.

Agrastat es solamente para uso intravenoso, utilizando equipo estéril. Agrastat puede ser coadministrado con heparina a través de la misma línea.

Se recomienda el uso de Agrastat con un aparato de infusión calibrada. Debe tenerse cuidado para evitar una carga de infusión prolongada. Debe también tenerse cuidado en calcular la dosis del bolo y los rangos de infusión basados en el peso del paciente.

En estudios clínicos los pacientes recibieron Ácido acetilsalicílico (AAS), a menos que estuviera contraindicado.

Angina Inestable o Infarto del Miocardio No Q: Agrastat deberá ser administrado intravenosamente, en combinación con heparina, en un rango de infusión inicial de 0.4 microgramos/kg/min en 30 minutos. Una vez que se complete la infusión inicial, Agrastat deberá continuarse en un rango de infusión de mantenimiento de 0.1 microgramo/kg/min. La tabla a continuación se provee como una guía para ajustar la dosis según el peso.

La inyección de Agrastat debe diluirse a la misma concentración de la Inyección de Agrastat previamente mezclada, de acuerdo con lo anotado bajo instrucciones para su uso.

Peso del paciente (kg)	Mayoría de pacientes		Insuficiencia renal severa	
	Rata de infusión del bolo de carga 30 minutos (ml/hr)	Rata de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Rata de infusión del bolo de carga 30 minutos (ml/hr)	Rata de infusión de mantenimiento (ml/hr)
30-37	16	4	8	2
38-45	20	5	10	3
46-54	24	6	12	3
55-62	28	7	14	4
63-70	32	8	16	4
71-79	36	9	18	5
80-87	40	10	20	5
88-95	44	11	22	6
96-104	48	12	24	6
105-112	52	13	26	7
113-120	56	14	28	7
121-128	60	15	30	8
129-137	64	16	32	8
138-145	68	17	34	9
146-153	72	18	36	9

La duración recomendada de la infusión de mantenimiento debe ser de al menos 48 horas. La infusión de Agrastat se puede continuar a través de la angiografía y debe mantenerse por 12 a 24 horas después de la ICP. Una vez que el paciente esté clínicamente estable y el médico tratante no planeé una ICP, se debe suspender la infusión. La duración total del tratamiento no debe exceder 108 horas. En el estudio que demostró eficacia (PRISM PLUS), la infusión de Agrastat se administró por un promedio de 71.3 horas.

Angioplastía/Aterectomía:

En pacientes que se someten a una ICP dentro de las 4 horas posteriores al diagnóstico, Agrastat se administra por vía intravenosa al inicio de la ICP utilizando un bolo inicial de 25 microgramos / kg durante un período de 3 minutos, seguido de una infusión continua a una velocidad de 0,15 microgramos / kg / min durante 12-24 horas. En pacientes con infarto agudo de miocardio (IAMCEST) destinados a una ICP primaria, el régimen del bolo de dosis de 25 microgramos / kg debe iniciarse tan pronto como sea posible después del diagnóstico. La tabla a continuación se provee como una guía para ajustar la dosis según el peso.

La inyección de Agrastat debe diluirse a la misma concentración de la Inyección de Agrastat previamente mezclada, de acuerdo con lo anotado bajo instrucciones para su uso.

Peso del paciente (kg)	Mayoría de pacientes		Insuficiencia renal severa	
	Bolo a ser administrado en 3 minutos (ml)	Rata de infusión de mantenimiento (ml/hr)	Bolo a ser administrado en 3 minutos (ml)	Rata de infusión de mantenimiento (ml/hr)
30-37	7	6	4	3
38-45	8	8	4	4
46-54	10	9	5	5
55-62	12	11	6	6
63-70	13	12	7	6
71-79	15	14	8	7
80-87	17	15	9	8
88-95	18	17	9	9
96-104	20	18	10	9
105-112	22	20	11	10
113-120	23	21	12	11
121-128	25	23	13	12
129-137	26	24	13	12
138-145	28	26	14	13
146-153	30	27	15	14

La infusión de mantenimiento de Agrastat deberá ser administrada por 36 horas. Al terminar el procedimiento, deberá de discontinuarse la heparina y deberán de removerse los introductores arteriales cuando el tiempo de coagulación activado del paciente sea < 180 segundos.



Pacientes con Insuficiencia Renal Severa

De acuerdo con lo especificado en las anteriores tablas de dosificación, se debe reducir en un 50% la dosis de Agrastat en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Otras Poblaciones de Pacientes

No son necesarios ajustes en las dosis para pacientes de edad avanzada o pacientes femeninos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Precauciones generales

Agrastat deberá usarse con cuidado en los siguientes pacientes:

- Sangrado reciente (< 1 año), incluyendo historia de sangrado gastrointestinal o sangrado genitourinario clínicamente significativo.
- Coagulopatía conocida, trastornos plaquetarios o historia de trombocitopenia
- Recuento plaquetario < 150,000 células/mm³
- Historia de enfermedad cerebrovascular en el último año
- Procedimientos quirúrgicos importantes o trauma físico severo en el último mes
- Procedimiento epidural reciente
- Historia, síntomas o hallazgos sugestivos de disección aórtica
- Hipertensión severa no controlada (presión arterial sistólica > 180 mmHg y/o presión arterial diastólica > 110 mmHg)
- Pericarditis aguda
- Retinopatía hemorrágica
- Hemodiálisis crónica

Contenido de sodio:

El concentrado de Agrastat para solución por infusión contiene aproximadamente 189 mg de sodio por vial de 50 mL, lo que se debe tomar en consideración para pacientes con una dieta de sodio controlado.

Precauciones Hemorrágicas

Debido a que Agrastat inhibe la agregación plaquetaria, se debe tener precaución cuando se usa con otros medicamentos que afectan la hemostasia. La eficacia y seguridad de Agrastat cuando se usa en combinación con agentes trombolíticos no se ha establecido. Por consiguiente, no se recomienda el uso de Agrastat en combinación con terapia trombolítica. Agrastat se debe discontinuar inmediatamente si surgen circunstancias que requieran una operación de emergencia de injerto de derivación arterial coronaria (CABG).

Se han reportado hemorragias fatales.

Sitio de Acceso de la Arteria Femoral: Agrastat está asociado con aumentos menores en los rangos de sangrado, particularmente a nivel del sitio de acceso en la colocación del introductor femoral. Al intentar un acceso vascular, se deberá tener cuidado en puncionar solamente la pared anterior de la arteria femoral, evitando la técnica de Seldinger (a través) para obtener acceso a la vaina. Deberá tenerse cuidado para obtener una hemostasia apropiada cuando se retiren los introductores, seguidos de observación cuidadosa.

Monitoreo de Laboratorio: El recuento plaquetario, hemoglobina y hematocrito deberán ser monitorizados previo al tratamiento, hasta 6 horas después del bolo o la infusión de carga y por lo menos diariamente en adelante durante la terapia con Agrastat (o más



frecuentemente si hay evidencia de una disminución significativa). Se debe considerar el monitoreo de recuento plaquetario previo en pacientes que hubieran recibido antagonistas del receptor GP IIb/IIIa anteriormente. Si el paciente presenta una disminución en el recuento de plaquetas a $< 90,000$ células/mm³, se deben realizar recuentos plaquetarios adicionales para excluir una pseudotrombocitopenia. Si se confirma una trombocitopenia, se deberá discontinuar Agrastat y la heparina y monitorizar y tratar la condición apropiadamente.

Adicionalmente, se debe determinar el tiempo parcial de tromboplastina activada (PTTa) antes del tratamiento y se debe monitorizar cuidadosamente los efectos anticoagulantes de la heparina, mediante mediciones repetidas del PTTa y las dosis se deben ajustar en concordancia. Pueden ocurrir hemorragias potencialmente fatales, especialmente cuando se administra heparina junto con otros productos que afectan la hemostasia, como los antagonistas del receptor GIIb/IIIa.

Insuficiencia Renal Severa

En estudios clínicos, los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min) mostraron disminución en los aclaramientos plasmáticos de Agrastat. La dosis de Agrastat deberá reducirse en estos pacientes.

Embarazo

No existen o hay una cantidad limitada de datos del uso de clorhidrato de tirofibán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales son insuficientes con respecto a la toxicidad reproductiva. Agrastat no se recomienda durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Madres en periodo de lactancia

No se sabe si Agrastat se excreta en la leche humana.

Datos farmacodinámicos / toxicológicos disponibles en animales han mostrado la excreción de clorhidrato de tirofibán en leche. No puede excluirse un riesgo para el recién nacido. Se debe tomar la decisión de si se debe suspender la lactancia o interrumpir la terapia con Agrastat, teniendo en cuenta la importancia-beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

No existe experiencia terapéutica de uso en niños pacientes < 18 años con Agrastat, por lo tanto, no se recomienda el uso de Agrastat en estos pacientes.

Uso en personas de edad avanzada

En estudios clínicos la eficacia de Agrastat en las personas de edad avanzada (> 65 años) fue comparable a la observada en pacientes menores (< 65 años). Los pacientes de edad avanzada que están recibiendo Agrastat con heparina o heparina sola, tienen una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas que pacientes menores. El riesgo aumentado de sangrado en pacientes tratados con Agrastat en combinación con heparina sobre el riesgo en los pacientes tratados con heparina sola fue comparable sin importar la edad. La incidencia global de eventos adversos no hemorrágicos fue mayor en pacientes mayores (comparado con pacientes menores); sin embargo, la incidencia de eventos adversos no hemorrágicos en estos pacientes fue comparable entre los grupos de Agrastat y heparina y heparina sola. No se recomienda ajustes en las dosis.

Nuevas reacciones adversas:

Efectos secundarios:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El evento adverso más común relacionado con el medicamento, reportado durante terapia con Agrastat cuando se administró concomitante con heparina y Ácido acetilsalicílico (AAS), fue hemorragia (usualmente reportada por los investigadores como exudando o suave). Las incidencias de hemorragias mayores y menores utilizando el TIMI** criterio en el estudio PRISM PLUS (inhibición del receptor plaquetario para el manejo del síndrome isquémico - pacientes limitados por signos y síntomas inestables) y el estudio RESTORE (estudio randomizado de Eficacia de Tirofiban para hallazgos y restenosis) se muestran abajo:

	Estudio PRISM PLUS [†] (UAP/Estudio IM no Q)		Estudio RESTORE [†] (Angioplastia/Aterectomía)	
	AGRASTAT + Heparina (n=773) %	Heparina (n= 797) %	AGRASTAT + Heparina (n=1071) %	Heparina (n= 1070) %
Sangrado				
Sangrado mayor (criterio TIMI) [‡]	1.4	0.8	2.2	1.6
Sangrado menor (criterio TIMI) [§]	10.5	8.0	12.0	6.3
Transfusiones	4.0	2.8	4.3	2.5

[†] Pacientes que recibieron Ácido acetilsalicílico (AAS) a menos que está contraindicado

[‡] Goteo de hemoglobina > 50 g/l con o sin un sitio identificado, hemorragia intracraneal, o taponamiento cardíaco.

[§] Goteo de hemoglobina > 30 g/l con hemorragia de un sitio conocido, hematuria gruesa espontánea, hematemesis o hemoptisis.

No existían informes de la hemorragia intracraneal en el estudio PRISM PLUS para Agrastat en combinación con la heparina o en el grupo de control (que recibió la heparina). La incidencia de hemorragia intracraneal en el estudio RESTORE fue de 0.1% para Agrastat en combinación con la heparina y 0.3% para el grupo de control (que recibió la heparina). En el estudio PRISM PLUS, las incidencias de hemorragia retroperitoneal reportadas para Agrastat en combinación con la heparina, y para el grupo de control fueron 0.0% y 0.1%, respectivamente. En el estudio RESTORE, las incidencias de la hemorragia retroperitoneal reportadas para Agrastat en combinación con la heparina, y el grupo de control fueron 0.6% y 0.3%, respectivamente.

Los pacientes femeninos y los pacientes mayores que recibieron Agrastat con heparina o heparina sola, tuvieron una incidencia más alta de las complicaciones por hemorragias que los pacientes masculinos o pacientes más jóvenes, respectivamente. El riesgo incremental de hemorragias en pacientes tratados con Agrastat en combinación con heparina sobre el riesgo en los pacientes tratados con la heparina sola fue comparable sin importar edad o género. No se recomienda ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones.

En estudios clínicos, las incidencias de eventos adversos fueron generalmente similares entre diversas razas, pacientes con o sin hipertensión, pacientes con o sin diabetes mellitus, y los pacientes con o sin hipercolesterolemia.

La incidencia total de los eventos adversos no hemorrágicos fue más alta en los pacientes femeninos (comparados a los pacientes masculinos) y pacientes mayores (comparados con pacientes más jóvenes). Sin embargo, las incidencias de los eventos adversos no hemorrágicos en estos pacientes fueron comparables entre el Agrastat con heparina y los grupos con heparina sola.

Las siguientes reacciones adversas adicionales han sido reportadas en experiencia posterior a la comercialización:

Hemorragia: hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal, hemopericardio, hemorragia pulmonar (alveolar) y hematoma espinal-epidural. Las hemorragias fatales se han reportado raramente; Cuerpo como un conjunto: Disminuciones agudas y/o



severas del conteo de plaquetas que se pueden estar asociadas a escalofríos, fiebre de bajo grado, o complicaciones de hemorragias; Hipersensibilidad: Reacciones alérgicas severas incluyendo reacciones anafilácticas. Los casos reportados han ocurrido durante el primer día de infusión tirofiban, durante el tratamiento inicial, y durante el readministración de tirofiban. Algunos casos se han asociado a la trombocitopenia severa (conteo de plaquetas $< 10,000/\text{mm}^3$).

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más común de la que se tienen informes durante la terapia con Agrastat, al usarlo concomitantemente con heparina, AAS y otros agentes antiplaquetarios orales, fue el sangrado, que generalmente involucró sangrado mucocutáneo leve o sangrado leve en el sitio de cateterización.

También se ha informado de casos de hemorragia gastrointestinal, retroperitoneal, intracraneal, hemorroidal y postoperatoria, hematoma epidural en la región espinal, hemopericardio y hemorragia pulmonar (alveolar). Las tasas de sangrado mayor TIMI y sangrado intracraneal en los estudios pivotaes de Agrastat fueron $\leq 2.2\%$ y $< 0.1\%$, respectivamente. La reacción adversa más grave fue sangrado fatal.

En los estudios pivotaes, la administración de Agrastat se asoció con trombocitopenia (conteo de plaquetas $< 90,000/\text{mm}^3$), que ocurre en el 1.5% de los pacientes tratados con Agrastat y heparina. La incidencia de trombocitopenia grave (conteo de plaquetas $< 50,000/\text{mm}^3$) fue de 0.3%. Las reacciones adversas no hemorrágicas más comunes asociadas con Agrastat administrado simultáneamente con heparina fueron náuseas (1.7%), fiebre (1.5%) y cefalea (1.1%).

Sangrado.

Con el régimen de infusión de 0.4 microgramos/kg/min y el régimen posológico con bolo de 25 microgramos/kg, las tasas de complicaciones hemorrágicas mayores son bajas y no se incrementan significativamente.

En la literatura publicada, no hay evidencia de incremento del sangrado mayor con el régimen del bolo de dosis de 25 microgramos/kg de Agrastat. Los datos del estudio ADVANCE sugieren que el número de eventos de sangrado es bajo y no parece haber aumentado significativamente en comparación con el placebo. No hubo sangrados mayores TIMI ni transfusiones en ninguno de los grupos. El sangrado menor TIMI con el régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg de Agrastat fue 4% en comparación con el 1% en el grupo del placebo $p=0.19$.

En el estudio On-TIME 2, no hubo diferencias significativas en la incidencia de sangrado mayor TIMI (3.4% contra 2.9% $p=0.58$) y sangrado menor TIMI (5.9% contra 4.4%; $p=0.206$) entre el régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg de Agrastat y el grupo de control.

Las tasas de TIMI mayor (2.4% contra 1.6%, $p=0.44$) y sangrado menor (4.8% contra 6.2%, $p=0.4$) tampoco fueron significativamente diferentes entre la dosis de 25 microgramos/kg de Agrastat y la dosis estándar de abciximab, que se compararon en el estudio MULTISTRATEGY.

Con base en una evaluación de las complicaciones hemorrágicas realizada en el contexto de un meta análisis ($n=4076$ pacientes con SCA), el régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg de Agrastat no incrementa significativamente las tasas de hemorragia mayor o trombocitopenia en comparación con el placebo. Al considerar los estudios del régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg de Agrastat en comparación con abciximab, los resultados de los estudios individuales no demuestran una diferencia significativa en hemorragia mayor entre los dos tratamientos.



Trombocitopenia

En los estudios de fase II y III, los pacientes tratados con Agrastat y heparina tuvieron más probabilidades de experimentar disminuciones en el recuento de plaquetas que los pacientes en el grupo de control con heparina sola. Estas disminuciones fueron reversibles al suspender Agrastat. Se han observado disminuciones de plaquetas en pacientes sin antecedentes de trombocitopenia tras la administración de los antagonistas de los receptores GP IIb / IIIa y puede estar asociado con escalofríos, fiebre leve o complicaciones hemorrágicas.

El análisis de los estudios que compararon el régimen posológico del bolo de 25 microgramos/kg contra abciximab produjo una tasa significativamente más baja de trombocitopenia para Agrastat (0.45% contra 1.7%, $o=0.31$, $p=0.004$).

Reacciones alérgicas graves incluyendo reacciones anafilácticas.

Los casos informados han ocurrido durante el primer día de la infusión de Agrastat, durante el tratamiento inicial y durante la readministración de Agrastat. Algunos casos se han asociado con trombocitopenia grave (conteos de plaquetas $<10,000/mm^3$).

Resultados de pruebas de laboratorio

Los eventos adversos más frecuentemente observados del laboratorio en los pacientes que recibían Agrastat concomitante con heparina fueron relacionados con hemorragia. Las disminuciones de la hemoglobina y del hematocrito, y el conteo de plaquetas fueron observadas. Incrementos en presencia sangre oculta en la orina y de sangre oculta fecal también fueron observados.

Sobredosificación

En ensayos clínicos, la sobredosificación inadvertida con tirofiban ocurrida en dosis hasta 5 veces y 2 veces la dosis recomendada para la administración del bolo y la infusión de carga respectivamente. La sobredosificación inadvertida ocurrió en dosis hasta 9.8 veces la velocidad de infusión del mantenimiento 0.15 microgramo/kg/min. La manifestación más frecuentemente reportada de sobredosificación fue hemorragia, sobre todo los eventos de sangrado mucocutáneo menor y sangrado menor en los sitios de cateterización cardiaca.

La sobredosis con Agrastat se debe tratar de acuerdo con la condición del paciente y la evaluación del médico familiar. Si es necesario el tratamiento de la hemorragia, la infusión de Agrastat se debe suspender. También se deben considerar las transfusiones de sangre y/o trombocitos. Agrastat se puede eliminar mediante hemodiálisis.

Nuevas interacciones:

Interacción con medicamentos:

Agrastat se ha estudiado en uso concomitante con Ácido acetilsalicílico (AAS) y heparina. El uso de Agrastat, conjuntamente con la heparina y Ácido acetilsalicílico (AAS), se ha asociado a un aumento en la hemorragia comparada a la heparina y a Ácido acetilsalicílico (AAS) solas. Agrastat debe utilizarse con precaución cuando se administra con otros medicamentos que afecten al hemostasia (p.ej., warfarina).

Agrastat se ha utilizado concomitante en estudios clínicos con betabloqueadores, bloqueadores del canal del calcio, los agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y las preparaciones de nitrato sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.



En un subconjunto de pacientes (n=762) en el estudio PRISM (inhibición del receptor plaquetario para el manejo del síndrome isquémico), la depuración plasmática de tirofiban en los pacientes que recibían uno de los medicamentos siguientes fue comparada a la de los pacientes que no recibían ese medicamento. No hubo interacciones clínicamente significativas de estos medicamentos en la depuración plasmática de tirofiban: acebutolol, acetaminofén, alprazolam, amlodipino, preparaciones de Ácido acetilsalicílico (AAS), atenolol, bromazepam, captopril, diazepam, digoxina, diltiazem, docusato de sodio, enalapril, furosemida, gliburida, heparina, insulina, isosorbide, levotiroxina, lorazepam, lovastatina, metoclopramida, metoprolol, morfina, nifedipino, preparaciones con nitrato, omeprazol, oxazepam, cloruro de potasio, propanolol, ranitidina, simvastatina, sucralfato, y temazepam.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CO-Agr-05.2019 e IPP versión No. CO-Agr-05.2019.

3.4.1.5 PLAQUINOL® TABLETAS DE 200 MG

Expediente : 19942195
Radicado : 20191124512
Fecha : 02/07/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 155 mg de Hidroxicloroquina base equivalente a 200 mg de Hidroxicloroquina Sulfato

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Antiamebiano, antipalúdico, alternativo en el manejo de la artritis reumatoidea aguda y crónica, tratamiento de lupus eritematoso sistémico y discoide.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento. Úlcera péptica. Discracias sanguíneas. Embarazo. Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo o conjuntamente con drogas hepatotóxicas. Durante el tratamiento deberán hacerse exámenes oftalmológicos periódicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

Advertencias:

Antes de iniciar tratamiento a largo plazo, debe practicarse un examen oftalmológico cuidadoso para ambos ojos, con oftalmoscopia, para determinación de agudeza visual, campo visual central, visión del color y fondo de ojo.

Después, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad retiniana se relaciona directamente con la dosis. El riesgo de lesiones retinianas es bajo con dosis diarias de hasta 6,5 mg/kg de peso corporal. El exceder la dosis diaria recomendada incrementa en forma notable el riesgo de toxicidad retiniana.

El examen oftalmoscópico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis diarias que excedan de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal. El uso del peso corporal absoluto como guía para la posología, podría resultar en sobredosificación en personas obesas;

Insuficiencia renal

Dosis acumulativas superiores a 200g

Ancianos

Disminución de la agudeza visual.

Si se presenta algún trastorno visual (agudeza visual, visión de color), debe suspenderse inmediatamente el medicamento y observarse estrechamente al paciente por posible progresión del trastorno. Los cambios retinianos (y los trastornos visuales) pueden progresar incluso después de suspender la terapia

El uso concomitante de hidroxicloroquina con medicamentos conocidos de inducir toxicidad retinal, como tamoxifén no es recomendado.

La hidroxicloroquina ha demostrado causar hipoglucemia severa inclusive con pérdida de la conciencia, que puede amenazar la vida de los pacientes tratados con o sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con hidroxicloroquina deben ser advertidos sobre el riesgo de hipoglucemia y los signos y síntomas clínicos asociados a ésta. Los pacientes que presentan síntomas clínicos sugestivos de hipoglucemia durante el tratamiento con hidroxicloroquina, deben ser evaluados a través de niveles séricos de glucosa, y tratados de ser necesario.

En casos muy raros se han reportado comportamientos suicidas en pacientes tratados con hidroxicloroquina.

Desórdenes extrapiramidales pueden ocurrir con el tratamiento con hidroxicloroquina.

Precauciones:

Casos de cardiomiopatía que resultan en falla cardíaca, en algunos casos con desenlaces fatales, han sido reportados en pacientes tratados con plaquinol®. Se recomienda monitoreo clínico de los signos y síntomas de cardiomiopatía y se debe suspender plaquinol® si la cardiomiopatía se desarrolla. Se debe considerar toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular.

Debe tenerse cautela en pacientes con enfermedad hepática o renal, en los que podría ser necesario reducir la dosis, lo mismo que en aquellos que reciben medicamentos que, se sabe, afectan estos órganos. Adminístrese con precaución en pacientes con alcoholismo o conjuntamente con medicamentos hepatotóxicos. Evítese tomar este producto simultáneamente con el consumo excesivo de alcohol.

También debe tenerse cautela en pacientes con trastornos neurológicos, gastrointestinales (por ejemplo úlcera péptica) o sanguíneos, en pacientes con sensibilidad a quinina y en pacientes con deficiencia de 6-fosfato dehidrogenasa, porfiria y psoriasis.

Los pacientes con terapia a largo plazo deben practicarse recuento sanguíneo completo en forma periódica y debe suspenderse la hidroxicloroquina si se producen alteraciones.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de 4-aminoquinolonas. Por tanto, los pacientes deben estar advertidos de mantener hidroxicloroquina fuera del alcance de los niños.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a examen periódico de la función musculoesquelética y de los reflejos tendinosos. Si se presenta debilidad, debe suspenderse el medicamento.

Malaria: hidroxiclороquina no es efectiva contra cepas de *p. Falciparum* resistentes a cloroquina, y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *p. Vivax*, *p. Ovale* y *p. Malariae*. Por tanto, no prevendrá la infección debida a estos organismos cuando se administra en forma profiláctica ni prevendrá la recaída de la infección debida a estos organismos.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de precauciones y advertencias
- Información para prescribir versión IP_V11_V12_LRC 26-Jul-28 – Revisión Junio 2019

Nuevas indicaciones:

Antiamebiano, Antipalúdico. Manejo de la artritis reumatoidea refractaria a las terapias de primera línea como antiinflamatorios no esteroideos. Tratamiento del lupus eritematoso sistémico y discoide.

Nueva dosificación:

Para administración oral exclusivamente. Cada dosis debe ser administrada con las comidas o con un vaso de leche. No se recomienda su uso en niños menores de 6 años.

Nota: Todas las dosis se refieren al sulfato de hidroxiclороquina y no a la base equivalente.

En enfermedades reumáticas:

La hidroxiclороquina es de acción acumulativa, por lo que se requiere de varias semanas para alcanzar el beneficio terapéutico. Durante este periodo inicial pueden aparecer algunos efectos secundarios leves. Si no se observa mejoría después de pasados seis meses, el tratamiento debe suspenderse.

-Artritis reumatoidea: En adultos, iniciar con 400 a 600 mg/día.

-Si se produjeran efectos adversos se debe disminuir temporalmente la dosis inicial; posteriormente (normalmente a los 5-10 días) la dosis puede aumentarse de forma gradual.

-Para terapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día

Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender el tratamiento.

-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, éste se reanudará o continuará según el esquema descrito anteriormente.

-La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

-Artritis crónica juvenil: No debe exceder los 6,5 mg/kg o los 400 mg/día, o lo que sea menor.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



-Lupus eritematoso sistémico o discoideo: En adultos, iniciar con 400 a 800 mg/día. Paraterapia de mantenimiento, continuar con 200 a 400 mg/día.

-Si no se produce una mejoría objetiva en 6 meses se debería considerar suspender el tratamiento.

-Si se produce una recaída al suspender el tratamiento, este se reanuda o continuará según el esquema descrito anteriormente.

-La dosis máxima diaria para tratamiento de larga duración es de 6,5 mg/kg de peso corporal ideal.

-Enfermedades por fotosensibilidad: El tratamiento debe restringirse a los periodos de máxima exposición a la luz solar. En adultos, 400 mg/día son suficientes.

Paludismo y Malaria:

En el tratamiento de supresión:

☐ En adultos, 400 mg semanales (equivalente a 310 mg base), el mismo día de la semana.

☐ Adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), la dosis supresora semanal es de 6,5 mg/Kg, pero sin exceder la dosis de los adultos.

☐ Si las circunstancias lo permiten, la terapia de supresión debería comenzar dos semanas antes de la exposición. Sin embargo, en caso contrario, una dosis inicial de carga doble, de 800 mg, en adultos y 12,9 mg/kg, en niños (sin exceder los 800 mg), puede ser administrada en dos dosis con 6 horas de diferencia.

El tratamiento de supresión debe continuarse durante 8 semanas después de haber abandonado el área endémica.

En el tratamiento de la fase aguda:

☐ En adultos, una dosis inicial de 800 mg seguida de 400 mg en las 6 u 8 horas siguientes y 400 mg por 2 días consecutivos (para un total de 2 gramos de sulfato de hidroxiquina). Un método alternativo, administrar una dosis única de 800 mg, ha demostrado ser efectivo.

La dosis para adultos y niños puede ser también calculada de acuerdo al peso corporal, tal como se indica a continuación:

En adolescentes (de 12 años de edad y mayores) y niños (de 9 a 11 años de edad de peso corporal superior a 31 kg), una dosis total de 32 mg/kg (máximo 2 gr), distribuida en tres días, de la siguiente forma:

Primera dosis 12,9 mg/Kg (máximo 800 mg);

Segunda dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) seis horas después de la primera dosis;

Tercera dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) dieciocho horas después de la segunda dosis;

Cuarta dosis 6,5 mg/Kg (máximo 400 mg) veinticuatro horas después de la tercera dosis.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

Puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con la función renal o hepática alteradas.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias

Retinopatía y trastornos oculares

El tratamiento con hidroxiquina puede causar trastornos oculares de tres tipos: queratopatía, afectación del iris/cuerpo ciliar y retinopatía. La queratopatía obedece a la unión

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de hidroxyclorequina a las nucleoproteínas del estroma corneal y posterior depósito. Los cambios corneales no suelen afectar a la agudeza visual pero producen con frecuencia fotofobia y disminución de la sensibilidad. Generalmente desaparecen tras 6-8 semanas de la interrupción del tratamiento.

Los trastornos del cuerpo ciliar se manifiestan habitualmente como dificultad para la acomodación. Suele ser reversible y mejorar con una reducción temporal de la dosis. Se desconoce el mecanismo exacto por el que hidroxyclorequina causa retinopatía.

Factores que se han relacionado con su aparición son la administración de dosis superiores a 6,5 mg/kg peso corporal ideal y/o el tratamiento prolongado. Síntomas que pueden ser indicativos de retinopatía son fotofobia, visión borrosa de lejos, escotomas en el campo visual central y destellos luminosos.

Antes de iniciar un tratamiento a largo plazo, ambos ojos deben ser examinados por oftalmoscopia cuidadosa de la agudeza visual, campo visual central y visión de color y fondo de ojo. Posteriormente, el examen debe repetirse al menos una vez al año.

La toxicidad de la retina está relacionada principalmente con la dosis. El riesgo de daño en la retina es bajo con dosis diarias de hasta 6,5 mg/ kg de peso corporal. Exceder la dosis diaria recomendada aumenta considerablemente el riesgo de toxicidad en la retina.

El examen oftalmológico debe ser más frecuente y adaptado al paciente, en las siguientes situaciones:

- ☐ Dosis diaria que exceda 6,5 mg/kg de peso corporal ideal (magro). Al usar el peso corporal absoluto como guía de dosificación, en casos de obesidad se puede incurrir en sobredosis.
- ☐ Insuficiencia renal.
- ☐ Dosis acumulada mayor a 200 g.
- ☐ Adultos mayores.
- ☐ Disminución de la agudeza visual.

Si se presenta cualquier alteración visual (ej. agudeza visual, visión del color), se debe suspender inmediatamente el medicamento y observar al paciente de forma estrecha para descartar la progresión de la anormalidad. Los cambios en la retina y las alteraciones visuales pueden progresar incluso después del retiro del tratamiento.

No se recomienda el uso concomitante de hidroxyclorequina con fármacos que induzcan toxicidad retiniana, como el tamoxifeno.

Se recomienda a los pacientes disminuir la exposición a la luz como medida preventiva (estudios en ratas mostraron que la hidroxyclorequina se acumula en el ojo).

Hipoglucemia

Se ha demostrado que la hidroxyclorequina causa hipoglucemia grave, incluso con pérdida de la conciencia que pone en riesgo la vida, en pacientes tratados con y sin medicamentos antidiabéticos. Los pacientes tratados con Hidroxyclorequina deben ser advertidos del riesgo de hipoglicemia y de los signos y síntomas asociados. Los pacientes que presenten síntomas sugestivos de hipoglicemia durante el tratamiento con Hidroxyclorequina, deben controlar su nivel de glucosa sanguínea y si es necesario reevaluar el tratamiento.

Prolongación del intervalo QT

La hidroxyclorequina tiene el potencial de prolongar el intervalo QTc en pacientes con factores de riesgo específicos, por lo que debe ser usado con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT congénito o adquirido y documentado y/o con factores de riesgo conocidos para prolongación de dicho intervalo tales como:

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ☐ Enfermedad cardíaca, como falla cardíaca, infarto de miocardio.
- ☐ Condiciones pro-arritmicas como bradicardia (<50 lpm.)
- ☐ Antecedentes de disritmias ventriculares.
- ☐ Hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregida.
- ☐ Administración concomitante con agentes que prolongan el intervalo QT ya que eso puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares.

La magnitud de la prolongación del intervalo QT puede aumentar al aumentar las concentraciones del fármaco. Por lo tanto, no se deben exceder las dosis recomendadas.

Toxicidad Cardíaca Crónica

En pacientes tratados con Plaquinol® se han reportado casos de cardiomiopatía que generan insuficiencia cardíaca, algunos con desenlace fatal. Se recomienda monitoreo clínico para detectar signos y síntomas de cardiomiopatía, en caso de desarrollo de cardiomiopatía, es necesario suspender el Plaquinol®. Se considera toxicidad crónica cuando se diagnostican trastornos de la conducción (bloqueo de rama/ bloqueo cardíaco aurículo-ventricular), así como hipertrofia biventricular.

Otros monitoreos en tratamientos a largo plazo

Se han descrito alteraciones hematológicas como agranulocitosis, anemia aplásica y trombocitopenia asociadas con derivados de 4-aminoquinolina. Los pacientes con terapia a largo plazo deben tener recuentos periódicos de sangre completa, y la hidroxicloroquina debe interrumpirse si se desarrollan anormalidades.

En pacientes en tratamiento prolongado se ha descrito miopatía, neuromiopatía y debilidad muscular (especialmente de los músculos proximales), que pueden estar asociadas con cambios sensoriales leves, ausencia o hipoactividad del reflejo tendinoso (hiporreflexia) y una conducción nerviosa anormal.

La miopatía puede ser reversible tras la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tardar varios meses. Todos los pacientes en terapia a largo plazo deben someterse a un examen periódico de la función del músculo esquelético y los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad muscular, el medicamento debe ser retirado.

Posible riesgo carcinogénico

Los datos experimentales mostraron un riesgo potencial de inducir mutaciones genéticas. Los datos de carcinogenicidad de los animales sólo están disponibles para una especie para el fármaco parental cloroquina y este estudio fue negativo. En humanos, no hay datos suficientes para descartar un mayor riesgo de cáncer en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo.

Se han reportado, casos muy raros de conducta suicida en pacientes tratados con Hidroxicloroquina.

Se pueden presentar trastornos extrapiramidales con Plaquinol®.

Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Precauciones

Debe tenerse precaución en pacientes con enfermedad hepática o renal, ya que el riesgo de retinopatía y otras reacciones adversas puede verse incrementado. Pueden requerir reducción de la dosis y también en aquellos que toman medicamentos que afectan estos órganos o alcohol ya que se han descrito casos aislados de función hepática alterada/fallo

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hepático, por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Asimismo, debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad gastrointestinal, neurológica (en especial en pacientes con historial de epilepsia) o hematológica, así como en individuos con sensibilidad a la quinina y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (en estos pacientes se han descrito casos de hemólisis e insuficiencia renal, psoriasis, porfiria y/o miastenia gravis, ya que puede precipitar una exacerbación de estas dos últimas.

También debe tenerse precaución en pacientes de edad avanzada, ya que es difícil distinguir las alteraciones visuales propias de la edad de la retinopatía inducida por este medicamento y en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas ya que puede provocar una reagudización de la misma.

Los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas, por lo que se debe advertir a los pacientes que mantengan la hidroxicloroquina fuera del alcance de los niños.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Debe administrarse con precaución en pacientes con historia de dermatitis ya que pueden producirse alteraciones cutáneas.

Malaria: La hidroxicloroquina no es eficaz contra las cepas resistentes a la cloroquina de *Plasmodium falciparum* y no es activa contra las formas exo-eritrocíticas de *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* y *Plasmodium malariae* y, por tanto, no previene la infección debida a estos organismos cuando se administran profilácticamente, ni prevenir la recaída de la infección debida a estos organismos.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191152121 del 08/08/2019.

3.4.1.6 SPINRAZA® 12 mg/5ml SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20134513
Radicado : 20191128579 / 20191129884 / 20191174301
Fecha : 09/07/2019
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:
Cada mL de solución contiene 2,4mg de Nusinersen

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias especiales de empleo:

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.

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.

No está 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.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de grupo etario
- Modificación de contraindicaciones, precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión 02.mayo de 2019 allegado mediante radicado No. 20191128579
- Información para prescribir Versión 02.mayo de 2019 allegado mediante radicado No. 20191128579

Nuevas indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Spinraza está indicado para el tratamiento de Atrofia Muscular 5q, tipos I, II y III, en población pediátrica, con diagnóstico genético confirmado

Nueva dosificación

La dosis recomendada es 12 mg (5 ml) por administración.

El tratamiento con Spinraza 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.

Duración de Tratamiento

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.

Dosis olvidadas o retrasadas

Si se retrasa o se olvida una dosis de carga, se debe administrar Spinraza lo antes posible, dejando al menos 14 días entre dosis, y continuar la administración a la frecuencia prescrita. Si se retrasa o se olvida una dosis de mantenimiento, se debe administrar Spinraza lo antes posible y continuar la administración cada 4 meses.

Nuevo grupo etario

Spinraza está indicado para el tratamiento de Atrofia Muscular 5q, tipos I, II y III, en población pediátrica, con diagnóstico genético confirmado

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto

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

Hidrocefalia

Se han presentado reportes poscomercialización de hidrocefalia comunicante no relacionada con meningitis o sangrado en pacientes tratados con nusinersen. Algunos pacientes fueron implantados con una derivación ventriculoperitoneal. Se deberá considerar la evaluación de

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

los pacientes con disminución del estado de conciencia para establecer si presentan hidrocefalia. Actualmente no se tiene conocimiento de los beneficios y riesgos del tratamiento con nusinersen en pacientes con derivación ventriculoperitoneal, por tanto deberá considerarse cuidadosamente si se continúa con el tratamiento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de nusinersen en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Spinraza durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si nusinersen/metabolitos se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En los estudios de toxicidad realizados en animales no se observaron efectos sobre la fertilidad de los machos o las hembras. No hay datos disponibles sobre los efectos potenciales sobre la fertilidad en humanos.

Nuevas reacciones adversas
Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Spinraza se basó en dos estudios clínicos Fase 3 en lactantes (CS3B) y niños (CS4) con AME, un estudio de Fase 2 en lactantes y niños con AME (CS7) y en estudios abiertos que incluían lactantes presintomáticos (CS5) diagnosticados genéticamente con AME y lactantes y niños con AME. El estudio CS11 incluyó pacientes con inicio infantil y tardío incluidos los que habían completado los estudios CS3B, CS4 y CS12. De los 346 pacientes que recibieron Spinraza hasta un máximo de 5 años, 258 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)

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

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 de frecuencia, n=84 Spinraza
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea*	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómitos*	Muy Frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda*	Muy frecuente
--	-------------------	---------------

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

Experiencia poscomercialización
Se han identificado reacciones adversas durante el uso posaprobación de Spinraza. Entre los pacientes tratados con Spinraza mediante punción lumbar, se ha observado infección seria, por ejemplo, meningitis. Se han reportado también hidrocefalia comunicante y meningitis aséptica.
Se desconoce la frecuencia de estas reacciones ya que han sido reportadas en el entorno poscomercialización.

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 evaluando los anticuerpos contra el medicamento (ACM) en muestras de plasma basales y posbasales de 346 pacientes. En general, la incidencia de ACM fue baja, 15 pacientes (4%) se clasificaron como positivos para ACM, de ellos 4 presentaron una respuesta transitoria, 5 presentaron una respuesta persistente y 6 pacientes presentaron respuestas que no podían clasificarse como transitorias o persistentes al momento del corte de datos. El impacto de la inmunogenicidad sobre la seguridad no fue analizado formalmente ya que el número de pacientes con ACM fue bajo. Sin embargo, los datos de seguridad individuales para los casos positivos para ACM ocurridos durante el tratamiento fueron revisados, y no se identificaron eventos adversos de interés.

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 de los mails: fvgcolombia@biogen.com.

Nuevas 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.

Los estudios *in vitro* indicaron que nusinersen no induce ni inhibe el metabolismo oxidativo mediado por CYP450 y, por lo tanto, no debe interferir con otros medicamentos que utilizan



estas vías metabólicas. Nusinersen no es un sustrato ni un inhibidor de los transportadores humanos BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 o BSEP.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo a los estudios clínicos las indicaciones deben ser únicamente así:

El medicamento Nusinersen está indicado para iniciar tratamiento de la atrofia muscular espinal 5q tipo 1 (werdning-Hoffman) en menores de 6 meses y en pacientes con atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 con escala funcional motora de Hammersmith ≥ 10 y ≤ 54 en menores de 6 años en ambos casos confirmados con diagnóstico genético.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

En la atrofia espinal 5q tipo 1 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante las escalas CHOP-INTEND y HINE y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente

En la atrofia muscular espinal 5q tipo 2 y 3 se debe revisar periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento mediante escala funcional motora de Hammersmith y se debe considerar de forma individualizada en función de las manifestaciones clínicas y de la respuesta al tratamiento del paciente.

Con respecto a la ampliación del grupo etario de 6 a 18 años, la sala considera que el interesado debe enviar estudios adicionales que justifiquen el beneficio del inicio de la terapia a partir de los 6 años, puesto que los estudios presentados corresponden a estudios abiertos de extensión con pacientes mayores de 6 años que venían siendo tratados en los estudios iniciales antes de cumplir los 6 años. Sin embargo, la sala aclara que los pacientes que reciban el tratamiento desde antes de los 6 años y tengan una respuesta adecuada podrán seguir siendo tratados.

Así mismo, en cuanto a la eliminación de la continuidad del tratamiento de las indicaciones, la Sala considera que es una condición de la indicación y por tanto se debe mantener.

3.4.1.7 XARELTO® 2,5mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20067147
Radicado : 20181187928 / 20191015235 / 20191129091
Fecha : 09/07/2019
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 cardíacos elevados.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Nuevas precauciones y advertencias:

Xarelto® 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.

Xarelto® 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 benefician con el tratamiento.

Xarelto® se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben medicación 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, Xarelto® debería usarse con precaución en pacientes con CrCl <30 - 15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (CrCl <15 ml/min). Por tanto, no se recomienda el uso de Xarelto® en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa 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.

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado a pacientes con eac o eap con antecedente de accidente cerebrovascular hemorrágico o lacunar. En estos pacientes debe de evitarse el tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con aas.

No se ha estudiado a pacientes con eac o eap que han padecido un accidente cerebrovascular isquémico, no lacunar, durante el mes anterior. El tratamiento con Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con aas debe evitarse en el primer mes después del accidente cerebrovascular.

Xarelto®, 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 severa y no controlada
- Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa
- Ulceraciones gastrointestinales recientes
- Retinopatía vascular
- Sangrado intracraneal o intracerebral reciente
- Anormalidades 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).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto® y aas o con Xarelto® 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.

En pacientes con sca, se investigó la eficacia y la seguridad de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día en combinación con los agentes antiplaquetarios aas solo o aas más 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.

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 trombopprofilaxis.

No hay experiencia clínica con el uso de Xarelto® 2.5 mg dos veces al día administrado con 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.

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de Xarelto® 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 que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria 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 Xarelto® 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.

La seguridad y eficacia de Xarelto® no se ha estudiado en pacientes con válvulas protésicas cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto® proporciona anticoagulación adecuada en esta población de pacientes.

Xarelto® deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil solo con medidas anticonceptivas efectivas.

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo qtc con Xarelto®

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o mal absorción de glucosa-galactosa) no deberían tomar Xarelto®

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. 2019022130 con el fin de:

Revocar la decisión de negar la modificación para aprobar una indicación nueva del registro sanitario de Xarelto® y por consiguiente sea emitida una Resolución que otorgue la aprobación de la nueva indicación del registro sanitario No. INVIMA 2014M-0015572 para el medicamento con marca registrada Xarelto 2.5mg, esto es:

Xarelto® administrado de forma concomitante con ácido acetilsalicílico (ASA), está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática con alto riesgo de eventos isquémicos.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance mediante radicado No. 20191175325 del 09/09/2019.

3.4.1.8 SECOTEX® OCAS

Expediente : 19977945
Radicado : 20191120908
Fecha : 26/06/2019
Interesado : Boehringer Ingelheim S.A.

Composición:
Cada tableta de liberación prolongada contiene 0.4 mg de clorhidrato de Tamsulosina

Forma farmacéutica: Tableta de liberación prolongada

Indicaciones:
Tratamiento de los síntomas funcionales de la hiperplasia prostática benigna.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina -angioedema causado por fármacos- o a los excipientes.
Antecedentes de hipotensión ortostática.
Insuficiencia hepática grave.
No se debe administrar clorhidrato de tamsulosina junto con inhibidores potentes del cyp3a4, por ejemplo, ketoconazol.
Nuevas advertencias y precauciones especiales: durante el tratamiento con secotex ocas 0.4, como con otros antagonistas de los adrenorreceptores α_1 , se puede producir una disminución de la presión arterial en algunos casos, con el consiguiente síncope, de baja frecuencia. Cuando tiene los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, debilidad), el paciente tiene que sentarse o acostarse hasta que el síntoma desaparezca. Antes de empezar el tratamiento con secotex ocas 0,4, el paciente debe ser examinado para excluir otras enfermedades que pueden causar los mismos síntomas que la hiperplasia benigna de próstata. Antes del tratamiento y posteriormente, a intervalos regulares, se debe realizar exploración por tacto rectal y, de ser necesario, determinar el antígeno específico prostático (psa [prostate specific antigen]).el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 10 ml/min) se debe abordar con prudencia porque estos pacientes no han sido estudiados. En algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con clorhidrato de tamsulosina se ha observado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (ifis [intraoperative floppy iris syndrome]: variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas y glaucoma. El ifis puede aumentar el riesgo de complicación ocular durante la cirugía y posteriormente. La interrupción del tratamiento con clorhidrato de tamsulosina durante 1-2 semanas previas a la cirugía de cataratas o glaucoma se considera beneficiosa en teoría, pero el beneficio todavía no se ha determinado. También se ha informado la presencia de ifis en pacientes que habían interrumpido el tratamiento con tamsulosina mucho antes de la cirugía. No se recomienda el comienzo del tratamiento con clorhidrato de tamsulosina en pacientes que van a someterse a una cirugía de cataratas o glaucoma. Durante la evaluación prequirúrgica los cirujanos especialistas y los equipos de oftalmólogos deben analizar si los pacientes programados para esa cirugía están o estuvieron en tratamiento con tamsulosina con el objeto tomar las medidas adecuadas para controlar el ifis durante la cirugía. El clorhidrato de tamsulosina se debe combinar con los inhibidores moderados del cyp3a4, por ejemplo, eritromicina, con mucha prudencia. Es posible encontrar restos del comprimido en las heces.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2019ABR15_V06 allegado mediante radicado No. 20191120908
- Información Para Prescribir versión V_06 15 DE ABRIL DE 2019 allegada mediante radicado No. 20191120908

Nuevas indicaciones:

Síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) asociados a la hiperplasia benigna de próstata (BPH).

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina, inclusive el angioedema inducido por el principio activo, o a alguno de los excipientes. Antecedente de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave. El clorhidrato de tamsulosina no se debe usar en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo, el Ketoconazol.

Nuevas precauciones y advertencias:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 , en casos individuales puede producirse una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con Secotex Ocas 0,4, a consecuencia de esto, raramente, se podría producir un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, sensación de debilidad), el paciente debe sentarse o recostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de iniciar el tratamiento con Secotex Ocas 0,4, se debe someter al paciente a examen médico a los efectos de excluir cualquier presencia de otras patologías que puedan causar los mismos síntomas que la hiperplasia benigna de próstata. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares, se debe realizar una exploración por tacto rectal y, si fuera necesario, una determinación del antígeno específico prostático (PSA).

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 10 ml/min) se debe abordar con precaución ya que estos pacientes no han sido estudiados.

En algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con clorhidrato de tamsulosina, se ha observado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas y de glaucoma. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación.

La discontinuación del tratamiento con clorhidrato de tamsulosina 1-2 semanas previas a una cirugía de cataratas o de glaucoma se considera de ayuda de manera anecdótica, pero el beneficio de la interrupción del tratamiento aún no se ha establecido. Se han notificado casos de IFIS también en pacientes que habían discontinuado el tratamiento con tamsulosina durante un período de tiempo largo previo a la cirugía.

No se recomienda iniciar el tratamiento con clorhidrato de tamsulosina en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas o de glaucoma. Durante la evaluación preoperatoria, los cirujanos y los equipos de oftalmólogos deben considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas o de glaucoma están o han estado en tratamiento con tamsulosina a los efectos de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El clorhidrato de tamsulosina se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores moderados del CYP3A4, por ejemplo, la eritromicina

Nuevas reacciones adversas:

Efectos no deseados

Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Frecuente (>1/100, <1/10)	Infrecuente (>1/1000, <1/100)	Poco frecuente (>1/10.000, <1/1000)	Muy poco frecuente (>1/10.000)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos (1,3 %)	Cefalea	Síncope		
Trastornos oculares					Visión borrosa *Discapacidad visual *
Trastornos cardíacos		Palpitaciones			
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática			
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Rinitis			Epistaxis *
Trastornos gastro-intestinales		Constipación , Diarrea, Náuseas, Vómitos			Sequedad bucal *

Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Frecuente (>1/100, <1/10)	Infrecuente (>1/1000, <1/100)	Poco frecuente (>1/10. 000, <1/1000)	Muy poco frecuente (>1/10. 000)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, Prurito, Urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson	Eritema multiforme * Dermatitis exfoliante * <u>Reacción de fotosensibilidad</u> * -
Trastornos del aparato reproductor y las mamas	Alteraciones de la eyaculación que incluyen eyaculación retrógrada e insuficiencia eyaculatoria			Priapismo	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Astenia			

* Observado con posterioridad a la comercialización

En el transcurso del seguimiento de farmacovigilancia post-comercialización, el tratamiento con tamsulosina se asoció a un caso de pupila pequeña, conocida como síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS), durante la cirugía de cataratas y de glaucoma.

Experiencia post-comercialización: Además de los eventos adversos mencionados anteriormente, se notificaron casos de fibrilación auricular, arritmia, taquicardia y disnea asociados al uso de tamsulosina. Debido a que estos eventos se notificaron espontáneamente a partir de la experiencia post-comercialización en todo el mundo, la frecuencia de estos eventos y el papel de la tamsulosina en la causalidad no se pueden determinar de modo fiable.

Sobredosis

Síntomas

La sobredosis de clorhidrato de tamsulosina puede derivar potencialmente en efectos hipotensores graves. Se han observado efectos hipotensores graves a distintos niveles de sobredosis.



Tratamiento

En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, se debe suministrar apoyo cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se pueden normalizar si el paciente adopta una posición en decúbito dorsal. Si con esta medida no se consigue el efecto deseado, se puede recurrir a la administración de expansores de volumen plasmático y, de ser necesario, vasopresores. Se debe controlar la función renal y aplicar medidas de apoyo general. No es probable que la diálisis sea de alguna ayuda, ya que la tamsulosina presenta un grado elevado de unión a proteínas plasmáticas.

Pueden tomarse medidas, como la emesis, para impedir la absorción. Cuando se trate de cantidades importantes, se puede recurrir al lavado gástrico y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, como sulfato sódico.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.

No se ha observado ninguna interacción al administrar clorhidrato de tamsulosina simultáneamente con atenolol, enalapril o teofilina.

La administración concomitante con cimetidina causa una elevación de los niveles plasmáticos de tamsulosina, mientras que la furosemida ocasiona un descenso, pero, como los niveles se mantienen dentro de los límites normales, no es necesario ningún ajuste de la posología.

In vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano no se ve modificada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida, simvastatina ni warfarina. La tamsulosina tampoco modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

Sin embargo, el diclofenac y la warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes del CYP3A4 puede producir un aumento de la exposición al clorhidrato de tamsulosina. La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente conocido del CYP3A4) provocó un aumento del AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ del clorhidrato de tamsulosina 2,8 y 2,2 veces, respectivamente.

Debido a que los metabolizadores lentos del CYP2D6 no se pueden identificar fácilmente y a que existe un potencial de incremento significativo de la exposición al clorhidrato de tamsulosina cuando se lo administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 en metabolizadores lentos del CYP2D6, el clorhidrato de tamsulosina no debe administrarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4. El clorhidrato de tamsulosina debe administrarse con precaución en combinación con inhibidores moderados del CYP3A4.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con paroxetina, un inhibidor potente del CYP2D6, causó un incremento de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de tamsulosina 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, pero estos incrementos no se consideran clínicamente importantes.

La administración simultánea de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 podría dar lugar a efectos hipotensores.

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

Nuevas indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) asociados a la hiperplasia benigna de próstata (BPH).

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al clorhidrato de tamsulosina, inclusive el angioedema inducido por el principio activo, o a alguno de los excipientes. Antecedente de hipotensión ortostática. Insuficiencia hepática grave. El clorhidrato de tamsulosina no se debe usar en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, por ejemplo, el Ketoconazol.

Nuevas precauciones y advertencias:

Al igual que con otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 , en casos individuales puede producirse una disminución de la presión arterial durante el tratamiento con Secotex Ocas 0,4, a consecuencia de esto, raramente, se podría producir un síncope. Ante los primeros síntomas de hipotensión ortostática (mareo, sensación de debilidad), el paciente debe sentarse o recostarse hasta que los síntomas hayan desaparecido.

Antes de iniciar el tratamiento con Secotex Ocas 0,4, se debe someter al paciente a examen médico a los efectos de excluir cualquier presencia de otras patologías que puedan causar los mismos síntomas que la hiperplasia benigna de próstata. Antes del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares, se debe realizar una exploración por tacto rectal y, si fuera necesario, una determinación del antígeno específico prostático (PSA).

El tratamiento de pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 10 ml/min) se debe abordar con precaución ya que estos pacientes no han sido estudiados.

En algunos pacientes en tratamiento o previamente tratados con clorhidrato de tamsulosina, se ha observado el síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS, una variante del síndrome de pupila pequeña) durante la cirugía de cataratas y de glaucoma. El IFIS puede aumentar el riesgo de complicaciones oculares durante y después de la operación.

La discontinuación del tratamiento con clorhidrato de tamsulosina 1-2 semanas previas a una cirugía de cataratas o de glaucoma se considera de ayuda de manera anecdótica, pero el beneficio de la interrupción del tratamiento aún no se ha establecido. Se han notificado casos de IFIS también en pacientes que habían discontinuado el tratamiento con tamsulosina durante un período de tiempo largo previo a la cirugía.

No se recomienda iniciar el tratamiento con clorhidrato de tamsulosina en pacientes que tengan programada una cirugía de cataratas o de glaucoma. Durante la evaluación pre-operatoria, los cirujanos y los equipos de oftalmólogos deben considerar si los pacientes programados para someterse a cirugía de cataratas o de glaucoma están o han estado en tratamiento con tamsulosina a los efectos de asegurar que se tomarán las medidas adecuadas para controlar el IFIS durante la cirugía.

El clorhidrato de tamsulosina se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores moderados del CYP3A4, por ejemplo, la eritromicina

Nuevas reacciones adversas:

Efectos no deseados

Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Frecuente (>1/100, <1/10)	Infrecuente (>1/1000, <1/100)	Poco frecuente (>1/10. 000, <1/1000)	Muy poco frecuente (>1/10. 000)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos (1,3 %)	Cefalea	Síncope		
Trastornos oculares					Visión borrosa *Discapacidad visual *
Trastornos cardíacos		Palpitacione s			
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática			
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Rinitis			Epistaxis *
Trastornos gastro- intestinales		Constipació n, Diarrea, Náuseas, Vómitos			Sequedad bucal *

Clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Frecuente (>1/100, <1/10)	Infrecuente (>1/1000, <1/100)	Poco frecuente (>1/10. 000, <1/1000)	Muy poco frecuente (>1/10. 000)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, Prurito, Urticaria	Angioedema	Síndrome de Stevens-Johnson	Eritema multiforme * Dermatitis exfoliante * <u>Reacción de fotosensibilidad</u> * -
Trastornos del aparato reproductor y las mamas	Alteraciones de la eyaculación que incluyen eyaculación retrógrada e insuficiencia eyaculatoria			Priapismo	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Astenia			

*** Observado con posterioridad a la comercialización**

En el transcurso del seguimiento de farmacovigilancia post-comercialización, el tratamiento con tamsulosina se asoció a un caso de pupila pequeña, conocida como síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS), durante la cirugía de cataratas y de glaucoma.

Experiencia post-comercialización: Además de los eventos adversos mencionados anteriormente, se notificaron casos de fibrilación auricular, arritmia, taquicardia y disnea asociados al uso de tamsulosina. Debido a que estos eventos se notificaron espontáneamente a partir de la experiencia post-comercialización en todo el mundo, la frecuencia de estos eventos y el papel de la tamsulosina en la causalidad no se pueden determinar de modo fiable.

Sobredosis

Síntomas



La sobredosis de clorhidrato de tamsulosina puede derivar potencialmente en efectos hipotensores graves. Se han observado efectos hipotensores graves a distintos niveles de sobredosis.

Tratamiento

En caso de que se produzca hipotensión aguda después de una sobredosis, se debe suministrar apoyo cardiovascular. La presión arterial y la frecuencia cardíaca se pueden normalizar si el paciente adopta una posición en decúbito dorsal. Si con esta medida no se consigue el efecto deseado, se puede recurrir a la administración de expansores de volumen plasmático y, de ser necesario, vasopresores. Se debe controlar la función renal y aplicar medidas de apoyo general. No es probable que la diálisis sea de alguna ayuda, ya que la tamsulosina presenta un grado elevado de unión a proteínas plasmáticas.

Pueden tomarse medidas, como la emesis, para impedir la absorción. Cuando se trate de cantidades importantes, se puede recurrir al lavado gástrico y a la administración de carbón activado y de un laxante osmótico, como sulfato sódico.

Nuevas interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado solamente en adultos.

No se ha observado ninguna interacción al administrar clorhidrato de tamsulosina simultáneamente con atenolol, enalapril o teofilina.

La administración concomitante con cimetidina causa una elevación de los niveles plasmáticos de tamsulosina, mientras que la furosemida ocasiona un descenso, pero, como los niveles se mantienen dentro de los límites normales, no es necesario ningún ajuste de la posología.

In vitro, la fracción libre de tamsulosina en plasma humano no se ve modificada por diazepam, propranolol, triclormetiazida, clormadinona, amitriptilina, diclofenac, glibenclamida, simvastatina ni warfarina. La tamsulosina tampoco modifica las fracciones libres de diazepam, propranolol, triclormetiazida ni clormadinona.

Sin embargo, el diclofenac y la warfarina pueden aumentar la velocidad de eliminación de la tamsulosina.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con inhibidores potentes del CYP3A4 puede producir un aumento de la exposición al clorhidrato de tamsulosina. La administración concomitante con ketoconazol (un inhibidor potente conocido del CYP3A4) provocó un aumento del AUC y la $C_{máx}$ del clorhidrato de tamsulosina 2,8 y 2,2 veces, respectivamente.

Debido a que los metabolizadores lentos del CYP2D6 no se pueden identificar fácilmente y a que existe un potencial de incremento significativo de la exposición al clorhidrato de tamsulosina cuando se lo administra junto con inhibidores potentes del CYP3A4 en metabolizadores lentos del CYP2D6, el clorhidrato de tamsulosina no debe administrarse en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4. El clorhidrato de tamsulosina debe administrarse con precaución en combinación con inhibidores moderados del CYP3A4.

La administración concomitante de clorhidrato de tamsulosina con paroxetina, un inhibidor potente del CYP2D6, causó un incremento de la $C_{máx}$ y el AUC de tamsulosina 1,3 y 1,6 veces, respectivamente, pero estos incrementos no se consideran clínicamente importantes.

La administración simultánea de otros antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1 podría dar lugar a efectos hipotensores.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 2019ABR15_V06 e IPP versión V_06 15 DE ABRIL DE 2019.

3.4.1.9 BYDUREON® PEN

Expediente : 20033981
Radicado : 20181257856 / 20191131654
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada pen-prellenado de liberación prolongada contiene 2mg de Exenatida

Forma farmacéutica:

Polvo para suspensión inyectable de liberación prolongada

Indicaciones:

Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglucemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapagliflozina e insulina basal en adultos.

Contraindicaciones:

Bydureon® pen está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a exenatida o a alguno de los componentes del producto. Precauciones y advertencias:

Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica. Bydureon® pen no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética. Bydureon® pen no debe administrarse por inyección intravenosa o intramuscular.

Desde la comercialización del producto se ha notificado casos de pancreatitis aguda en pacientes tratados con este principio activo. Al empezar el tratamiento con este medicamento, se requiere una supervisión cuidadosa de los signos y síntomas de pancreatitis. Si se sospecha de pancreatitis el producto debe ser suspendido inmediatamente e iniciar el tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los síntomas característicos de pancreatitis.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005644 emitido mediante Acta No. 02 de 2019, numeral 3.4.1.12, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Inserto Versión 1-2019
- Información para prescribir Versión 1-2019

Nuevas indicaciones:

Bydureon está indicado:

- Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglucemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapagliflozina e insulina basal en adultos.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





La salud
es de todos

Minsalud

- Para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal) en adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.

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

Indicaciones:

Como coadyuvante a la dieta y el ejercicio para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que no han respondido adecuadamente a metformina, junto con otros hipoglicemiantes como sulfonilúrea, tiazolidinediona, dapaglifozina e insulina basal en adultos.

La sala recomienda aprobar Información para prescribir versión 2-2019, que acoge la recomendación de la sala.

**3.4.1.10 HYZAAR® 100/12.5 MG TABLETAS RECUBIERTAS
HYZAAR® 50/12,5 MG
HYZAAR® FORTE 100/25 mg**

Expediente : 19964725 / 217467 / 19908404

Radicado :

20191063796 / 20191116761

20191063802 / 20191116751

20191063805 / 20191116757

Fecha : 19/06/2019

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Losartán Potásico y 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Losartán Potásico y 12.5 mg de Hidroclorotiazida

Cada tableta recubierta contiene 100mg de Losartán Potásico y 25 mg de Hidroclorotiazida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Para el expediente 19964725

Tratamiento de la hipertension cuando el tratamiento inicial con losartan o hidroclorotiazida sola no resulta en un adecuado control de la presión arterial y como consecuencia de su uso para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Para el expediente 217467

Tratamiento de la hipertension arterial en pacientes en los que sea apropiado el tratamiento combinado y como consecuencia de su uso, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Para el expediente 19908404

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Alternativo en el tratamiento de la hipertensión arterial en pacientes que no responden adecuadamente a las concentraciones de 50mg de losartan empleadas inicialmente y como consecuencia de su uso, para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular al reducir la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto del miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Contraindicaciones:

Para el expediente

Contraindicaciones y advertencias:

Hipersensibilidad a los componentes, anuria, pacientes hipersensibles a otros medicamentos sulfonamídicos, embarazo, lactancia, menores de 18 años. Pacientes con daño hepático o renal. No administrar con aliskiren en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal ($\text{tfg} < 60 \text{ ml/min}$). Se recomienda no utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (ieca, ara ii o aliskireno), excepto en aquellos casos que se considere imprescindible. En estos casos, el tratamiento debe llevarse a cabo bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de pacientes, vigilando estrechamente la función renal, el balance hidroelectrolítico y la tensión arterial."

Precauciones:

Losartán - hidroclorotiazida

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: angioedema.

Insuficiencia hepática o renal

No se recomienda administrar Hyzaar® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$)

Losartán

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de ieca con ara ii, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio de electrolito/fluido

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



o vómito recurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Otras

En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas

Embarazo

Los medicamentos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño o incluso la muerte al feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, se debe suspender lo más pronto posible la administración de Hyzaar®.

Aunque no hay experiencia del uso de Hyzaar® en mujeres embarazadas, los estudios con losartán en animales han demostrado lesiones y muertes fetales y neonatales, cuyo mecanismo se cree que está mediado farmacológicamente por los efectos sobre el sistema renina-angiotensina. En los humanos la perfusión renal fetal, que depende del desarrollo del sistema renina-angiotensina, se inicia en el segundo trimestre, por lo que el riesgo para el feto es mayor si Hyzaar® se administra durante el segundo o tercer trimestres del embarazo.

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de Hyzaar® lo más pronto posible.

Estos resultados adversos están asociados usualmente con el uso de estos medicamentos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de estudios epidemiológicos que examinan anomalías fetales después de la exposición al uso antihipertensivo en el primer trimestre del embarazo no han diferenciado medicamentos que afecten el sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como para el feto.

En el caso inusual de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ultrasonido seriales para evaluar el entorno intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, descontinúe hyzaar, salvo que se

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considere vital para la madre. Pruebas fetales pueden ser apropiadas, según la semana de embarazo. Sin embargo, tanto pacientes como médicos deben ser conscientes, de que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después de que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca los niños con antecedentes de exposición intrauterina a Hyzaar® para hipotensión, oliguria e hipercalcemia.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. No se recomienda el uso rutinario de diuréticos en embarazadas sanas, pues expone a la madre y al feto a un riesgo innecesario, que incluye ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que han ocurrido en adultos. Los diuréticos no previenen el desarrollo de la toxemia del embarazo, y no hay pruebas satisfactorias de que sean útiles en el tratamiento de la misma.

Uso pediátrico

No se han determinado la seguridad y la eficacia en niños.

Neonatos con historial de exposición intrauterina a Hyzaar®:

Si oliguria o hipotensión se producen, dirigir la atención hacia el soporte de presión arterial y perfusión renal. Transfusiones de intercambio o diálisis pueden ser necesarias como un medio de revertir la hipotensión y / o como sustitución de los trastornos de la función renal.

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 en contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Información para prescribir Versión 02-2019

Nuevas indicaciones:

Hipertensión

Hyzaar® está indicado para el tratamiento de la hipertensión en los pacientes en que sea apropiado el tratamiento combinado.

Reducción en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda

Hyzaar® es una combinación de losartán (COZAAR®) con hidroclorotiazida. En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, losartán, usualmente en combinación con hidroclorotiazida, reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular medida por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (ver RAZA).

Nuevas contraindicaciones

Hyzaar® está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
 - pacientes con anuria.
 - pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos.
- Hyzaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes.

Nuevas precauciones y advertencias

Losartán – hidroclorotiazida

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas.

Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de HYZAAR® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: Angioedema.

Insuficiencia Hepática o Renal

No se recomienda administrar Hyzaar® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $\leq$ 30 mL/min).

Losartán

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Incremento en el potasio sérico

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia.

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio Hidroelectrolítico

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito recurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Cáncer de piel no melanoma

En estudios epidemiológicos se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales [BCC, por sus siglas en inglés] y carcinoma de células escamosas [SCC, por sus siglas en inglés]) con un incremento de la dosis acumulativa de hidroclorotiazida. Las acciones foto-sensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel no melanoma.

Los pacientes que toman hidroclorotiazida deben ser informados sobre el riesgo de cáncer de piel no melanoma y se les debe recomendar que tomen medidas preventivas para reducir la exposición al sol y a los rayos UVA artificiales. Los pacientes deben revisar regularmente su piel en busca de nuevas lesiones e informar rápidamente a sus médicos de lesiones cutáneas sospechosas para su evaluación. El uso de hidroclorotiazida también puede ser reconsiderado en pacientes que hayan experimentado cáncer de piel no melanoma previo.

Otras

En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas.

Nuevas reacciones adversas

Efectos Colaterales

En los estudios clínicos con losartán potásico-hidroclorotiazida no se ha observado ninguna reacción adversa particular de esta combinación. Las reacciones adversas se han limitado a las reportadas previamente con losartán potásico y/o hidroclorotiazida. La incidencia global de reacciones adversas reportada con la combinación fue similar a placebo. El porcentaje de casos en que se suspendió el tratamiento también fue comparable a placebo.

En general, el tratamiento con losartán potásico-hidroclorotiazida fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido de naturaleza leve y pasajera y no han requerido suspender el tratamiento.

En los estudios clínicos controlados de hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa considerada como relacionada con el medicamento, y que ha ocurrido con una incidencia mayor a placebo en 1% o más, de los pacientes tratados con losartán potásico/hidroclorotiazida.

En un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, losartán a menudo en combinación con hidroclorotiazida fue generalmente bien tolerado. Los efectos colaterales más comunes fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en la experiencia post-mercadeo con Hyzaar® y/o en los estudios clínicos o tras su uso post-mercadeo con los componentes individuales:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).



Trastornos del sistema sanguíneo y del sistema linfático: Trombocitopenia, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.

Trastorno del sistema inmune: Reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo edema de la laringe y glotis que causa obstrucción de las vías aéreas y/o edema facial, de labios, de faringe y/o de lengua han sido reportadas rara vez en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA.

Trastornos nutricionales y del metabolismo: Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, desbalance de electrolitos incluyendo hiponatremia e hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, intranquilidad.

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia, cefalea, migraña, parestesias.

Trastornos del ojo: Xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: Efectos ortostáticos relacionados con la dosis, angiitis necrotizante (vasculitis)(vasculitis cutánea).

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Tos, congestión nasal, faringitis, trastorno del seno, infecciones de vías respiratorias altas, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales: Dispepsia, dolor abdominal, irritación gástrica, cólicos, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómito, pancreatitis, sialoadenitis.

Trastornos hepato- biliares: Hepatitis, ictericia (ictericia intrahepática colestática).

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos: Rash, prurito, purpura (incluyendo purpura Henoch- Schoenlein), necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, eritrodermia, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos musculo- esqueléticos y del tejido conectivo: Dolor de espalda, calambres musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios: Glicosuria, disfunción renal, nefritis intersticial, falla renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: Disfunción eréctil / impotencia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Dolor de pecho, edema/hinchazón, malestar, fiebre, debilidad.

Investigaciones: Anormalidades en el funcionamiento del hígado.

Descripción de efectos colaterales seleccionados

Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

Según los datos disponibles de los estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación entre el cáncer de piel no melanoma (BCC y SCC) e hidroclorotiazida, dependiente de la dosis acumulada.

El estudio más grande incluyó una población compuesta por 71,533 casos de BCC y 8,629 casos de SCC ligados con 1,430,833 y 172,462 controles de población, respectivamente. El alto uso acumulativo de hidroclorotiazida ($\geq 50,000$ mg) se asoció con una razón de probabilidades ajustada (odds ratio, OR) de 1.29 (IC 95%: 1.23-1.35) para BCC y 3.98 (IC 95%: 3.68-4.31) para SCC. Se observó una relación de dosis-respuesta acumulativa tanto para BCC como para SCC. Otro estudio evaluó la asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a la hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio fueron ligados con 63,067 controles de población. Se demostró una relación dosis- respuesta acumulada con un OR ajustado de 2.1 (IC 95%: 1.7-2.6) para uso permanente, aumentando a un OR de 3.9 (IC 95%: 3.0-4.9) para uso alto ($\geq 25,000$ mg) y un OR de 7.7 (IC 95%: 5.7-10.5) para la dosis acumulada más alta ($\geq 100,000$ mg).



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

Nuevas indicaciones:

Hipertensión

Tratamiento de la hipertensión cuando el tratamiento inicial con losartán o hidroclorotiazida sola no resulta en un adecuado control de la presión arterial.

En pacientes con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda, losartán, usualmente en combinación con hidroclorotiazida, y como consecuencia del adecuado control de la presión arterial reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular medida por la incidencia combinada de muerte cardiovascular, apoplejía e infarto de miocardio en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda.

Nuevas contraindicaciones:

Hyzaar® está contraindicado en:

- pacientes con hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.
 - pacientes con anuria.
 - pacientes con hipersensibilidad a otros medicamentos sulfonamídicos.
- Hyzaar® no debe ser administrado con aliskiren en pacientes con diabetes.

Nuevas precauciones y advertencias:

Losartán – hidroclorotiazida

Toxicidad fetal

El uso de medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, reduce la función renal fetal e incrementa la morbilidad y muerte fetal y neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden ser asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas.

Los eventos adversos neonatales potenciales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, falla renal y muerte. Si la paciente queda en estado de embarazo, se debe suspender la administración de HYZAAR® lo más pronto posible.

Hipersensibilidad: Angioedema.

Insuficiencia Hepática o Renal

No se recomienda administrar Hyzaar® en pacientes con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $\leq$ 30 mL/min).

Losartán

Deterioro de la función renal

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina en sujetos susceptibles, se han reportado cambios en la función renal incluyendo insuficiencia renal; estos cambios en la función renal se pueden revertir al suspender la terapia.

Otros medicamentos que afectan el sistema renina-angiotensina pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en pacientes con estenosis bilateral de las arterias renales o de la arteria de un riñón único. Efectos similares se han reportado con

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



losartán; estos cambios en la función renal se pueden revertir al discontinuar la terapia.

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Incremento en el potasio sérico

El uso concomitante de otros medicamentos que pueden aumentar el potasio sérico puede provocar hipercalemia.

Hidroclorotiazida

Hipotensión y desequilibrio Hidroelectrolítico

Como ocurre con todos los tratamientos antihipertensivos, algunos pacientes pueden presentar hipotensión sintomática. Se debe vigilar la aparición de signos clínicos de desequilibrio hídrico o electrolítico, como por ejemplo disminución de volumen, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica, hipomagnesemia o hipopotasemia, que pueden ocurrir si hay diarrea o vómito recurrentes. En esos pacientes se deben efectuar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos en intervalos adecuados.

Efectos metabólicos y endocrinológicos

Las tiazidas pueden disminuir la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes antidiabéticos, incluyendo la insulina.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y causar aumentos intermitentes y leves del calcio sérico. La hipercalcemia marcada puede ser indicio de un hiperparatiroidismo oculto. Se debe suspender las tiazidas antes de realizar pruebas de función paratiroidea.

Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar asociados con la terapia diurética con tiazida.

La terapia con tiazidas puede precipitar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes. Como losartán disminuye el ácido úrico, su combinación con hidroclorotiazida atenúa la hiperuricemia inducida por el diurético.

Cáncer de piel no melanoma

En estudios epidemiológicos se ha observado un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales [BCC, por sus siglas en inglés] y carcinoma de células escamosas [SCC, por sus siglas en inglés]) con un incremento de la dosis acumulativa de hidroclorotiazida. Las acciones foto-sensibilizantes de la hidroclorotiazida podrían actuar como un posible mecanismo para el cáncer de piel no melanoma.

Los pacientes que toman hidroclorotiazida deben ser informados sobre el riesgo de cáncer de piel no melanoma y se les debe recomendar que tomen medidas preventivas para reducir la exposición al sol y a los rayos UVA artificiales. Los pacientes deben revisar regularmente su piel en busca de nuevas lesiones e informar rápidamente a sus médicos de lesiones cutáneas sospechosas para su evaluación. El uso de hidroclorotiazida también puede ser reconsiderado en pacientes que hayan experimentado cáncer de piel no melanoma previo.

Otras



En pacientes que están recibiendo tiazidas pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad, con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial. Se ha reportado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico durante el uso de tiazidas.

**Nuevas reacciones adversas:
Efectos Colaterales**

En los estudios clínicos con losartán potásico-hidroclorotiazida no se ha observado ninguna reacción adversa particular de esta combinación. Las reacciones adversas se han limitado a las reportadas previamente con losartán potásico y/o hidroclorotiazida. La incidencia global de reacciones adversas reportada con la combinación fue similar a placebo. El porcentaje de casos en que se suspendió el tratamiento también fue comparable a placebo.

En general, el tratamiento con losartán potásico-hidroclorotiazida fue bien tolerado. La mayor parte de las reacciones adversas han sido de naturaleza leve y pasajera y no han requerido suspender el tratamiento.

En los estudios clínicos controlados de hipertensión esencial, el mareo fue la única reacción adversa considerada como relacionada con el medicamento, y que ha ocurrido con una incidencia mayor a placebo en 1% o más, de los pacientes tratados con losartán potásico/hidroclorotiazida.

En un estudio clínico controlado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, losartán a menudo en combinación con hidroclorotiazida fue generalmente bien tolerado. Los efectos colaterales más comunes fueron mareos, astenia/fatiga y vértigo.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han reportado en la experiencia post-mercadeo con Hyzaar® y/o en los estudios clínicos o tras su uso post-mercadeo con los componentes individuales:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

Trastornos del sistema sanguíneo y del sistema linfático: Trombocitopenia, anemia, anemia aplásica, anemia hemolítica, leucopenia, agranulocitosis.

Trastorno del sistema inmune: Reacciones anafilácticas, angioedema incluyendo edema de la laringe y glotis que causa obstrucción de las vías aéreas y/o edema facial, de labios, de faringe y/o de lengua han sido reportadas rara vez en pacientes tratados con losartán; algunos de estos pacientes experimentaron angioedema con otros medicamentos, incluyendo inhibidores de la ECA.

Trastornos nutricionales y del metabolismo: Anorexia, hiperglicemia, hiperuricemia, desbalance de electrolitos incluyendo hiponatremia e hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos: Insomnio, intranquilidad.

Trastornos del sistema nervioso: Disgeusia, cefalea, migraña, parestesias.

Trastornos del ojo: Xantopsia, visión borrosa transitoria.

Trastornos cardiacos: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: Efectos ortostáticos relacionados con la dosis, angiitis necrotizante (vasculitis)(vasculitis cutánea).



Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Tos, congestión nasal, faringitis, trastorno del seno, infecciones de vías respiratorias altas, dificultad respiratoria (incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

Trastornos gastrointestinales: Dispepsia, dolor abdominal, irritación gástrica, cólicos, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómito, pancreatitis, sialoadenitis.

Trastornos hepato- biliares: Hepatitis, ictericia (ictericia intrahepática colestática).

Trastornos de la piel y de tejidos subcutáneos: Rash, prurito, purpura (incluyendo purpura Henoch- Schoenlein), necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, eritrodermia, fotosensibilidad, lupus eritematoso cutáneo.

Trastornos musculo- esqueléticos y del tejido conectivo: Dolor de espalda, calambres musculares, espasmos musculares, mialgia, artralgia.

Trastornos renales y urinarios: Glicosuria, disfunción renal, nefritis intersticial, falla renal.

Trastornos del sistema reproductivo y de la mama: Disfunción eréctil / impotencia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: Dolor de pecho, edema/ hinchazón, malestar, fiebre, debilidad.

Investigaciones: Anormalidades en el funcionamiento del hígado.

Descripción de efectos colaterales seleccionados

Cáncer de piel no melanoma (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas).

Según los datos disponibles de los estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación entre el cáncer de piel no melanoma (BCC y SCC) e hidroclorotiazida, dependiente de la dosis acumulada.

El estudio más grande incluyó una población compuesta por 71,533 casos de BCC y 8,629 casos de SCC ligados con 1,430,833 y 172,462 controles de población, respectivamente. El alto uso acumulativo de hidroclorotiazida ($\geq 50,000$ mg) se asoció con una razón de probabilidades ajustada (odds ratio, OR) de 1.29 (IC 95%: 1.23-1.35) para BCC y 3.98 (IC 95%: 3.68-4.31) para SCC. Se observó una relación de dosis- respuesta acumulativa tanto para BCC como para SCC. Otro estudio evaluó la asociación entre el cáncer de labio (SCC) y la exposición a la hidroclorotiazida: 633 casos de cáncer de labio fueron ligados con 63,067 controles de población. Se demostró una relación dosis- respuesta acumulada con un OR ajustado de 2.1 (IC 95%: 1.7-2.6) para uso permanente, aumentando a un OR de 3.9 (IC 95%: 3.0-4.9) para uso alto ($\geq 25,000$ mg) y un OR de 7.7 (IC 95%: 5.7-10.5) para la dosis acumulada más alta ($\geq 100,000$ mg).

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar la IPP versión 02-2019 en cuanto a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

3.4.1.11 URBADAN URBADAN 20mg

Expediente : 29114 / 44747
Radicado : 20191124501 / 20191124503
Fecha : 02/07/2019
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia

Composición:

Cada tableta contiene 10 mg de Clobazan microfino

Cada tableta contiene 20 mg de Clobazam microfino (PBFG)

Forma farmacéutica: Tableta

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Ansiolítico Útil En El Tratamiento De Epilepsias Con Manifestaciones Mioclónicas

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al clobazam o a cualquiera de sus excipientes. Contraindicado en pacientes con: antecedentes de dependencia a alcohol o drogas, miastenia gravis, insuficiencia respiratoria severa, síndrome de apnea del sueño, compromiso severo de la función hepática, primer trimestre de embarazo y lactancia. Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma, insuficiencia renal o hepática, puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos o ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Advertencias

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Alcohol: se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

Riesgos derivados del uso concomitante de opioides y benzodiacepinas:

El uso concomitante de opioides y benzodiacepinas, incluyendo clobazam, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiacepinas se reserva para uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir clobazam concomitantemente con opiáceos, debe prescribir la dosis mínima efectiva y duración mínima de uso concomitante, y seguimiento estrecho a los pacientes, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Amnesia: puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

Dependencia:

Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia: el fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epiléptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, urbadan®) por otra de corta duración.



En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiazepinas (ver sección 14. Abuso y dependencia).

Las benzodiazepinas no se recomiendan para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica. En pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades psicóticas, el uso de las benzodiazepinas se recomienda sólo para el tratamiento adjunto, es decir, no para el tratamiento primario.

Embarazo

La información del uso de clobazam en mujeres embarazadas es limitada. No se recomienda clobazam durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado sólo en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Precauciones

Reacciones serias en la piel:

Reacciones serias en la piel, incluyendo el síndrome de stevens johnson (ssj) y necrólisis epidérmica tóxica (net), han sido reportados con clobazam en niños y adultos durante la experiencia de posmercadeo. La mayoría de los casos reportados involucran el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, los cuales están asociados con reacciones serias de la piel.

(ssj) y (net), pueden ser asociados con desenlaces fatales. Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca por signos o síntomas de (ssj) y (net), especialmente durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La administración de clobazam debe ser suspendido inmediatamente cuando se sospecha (ssj) y (net). Si los signos y síntomas sugieren (ssj) y (net), el uso de este medicamento debe suspenderse y se debe considerar una terapia alternativa (ver sección 11. Reacciones adversas).

Depresión respiratoria:

El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial cuando se administra a dosis altas. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, debe monitorizarse la función respiratoria y puede hacerse necesario reducir la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa (ver sección 4. contraindicaciones).

Debilidad muscular:

El clobazam puede causar debilidad muscular. Por tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente o ataxia cerebelosa o espinal, se requiere de observación cuidadosa y puede necesitarse una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis (ver sección .contraindicaciones).

Deterioro renal y hepático:

En pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal, la respuesta al clobazam y la susceptibilidad a los efectos adversos está incrementada y puede necesitarse una reducción de la dosis. En el tratamiento a largo plazo deberán vigilarse con regularidad las funciones renal y hepática.

Pacientes ancianos:



En pacientes ancianos, dado el aumento de la sensibilidad a los efectos adversos como mareo, sedación y debilidad muscular, existe un incremento del riesgo de caídas que puede resultar en lesiones severas.

Se recomienda reducir la dosis en esta población. (ver sección 3. Dosis y administración y 11. Reacciones adversas).

Tolerancia en epilepsia:

En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluido el clobazam, debe tenerse en mente la posibilidad de una disminución de la eficacia del anticonvulsivante (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.

Metabolizadores pobres por la cyp2c19:

En pacientes que son pobres metabolizadores por la cyp2c19, los niveles séricos del metabolito activo n-desmetilclobazam pueden elevarse comparados con los metabolizadores extensos. El reajuste de la dosis puede ser necesario para los individuos.

Las benzodiacepinas no se recomiendan para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica. En pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades psicóticas, el uso de las benzodiacepinas se recomienda sólo para el tratamiento adjunto, es decir, no para el tratamiento primario.

Conducción de vehículos y realización de otras tareas peligrosas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, sedación, debilidad muscular) pueden comprometer la capacidad de concentración y reacción y, por tanto, constituye un riesgo en situaciones en que estas capacidades revisten especial importancia (por ejemplo, operación de vehículos o maquinarias).

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Inserto versión IP-INS_Urbadan_T_10-20mg_CCDS_v7_Rev.11Jun19_CO
- Información para prescribir versión IP-INS_Urbadan_T_10-20mg_CCDS_v7_Rev.11Jun19_CO

Nuevas indicaciones:

Ansiolítico. Útil en el tratamiento de epilepsia con manifestaciones mioclónicas.

Estados de ansiedad aguda y crónica que pueden cursar con los siguientes síntomas en particular: ansiedad, tensión, inquietud, agitación, irritabilidad, trastornos del sueño por causas emocionales, trastornos psicovegetativos y psicósomáticos (por ejemplo, en el área cardiovascular o gastrointestinal) e inestabilidad emocional.

En el tratamiento de los estados de ansiedad asociados con la inestabilidad emocional, primero debe determinarse si el paciente sufre de un trastorno depresivo que requiere un tratamiento complementario o diferente. De hecho, en pacientes con ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe usarse sólo junto con un tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepina (tal como clobazam) en monoterapia, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, el uso de las benzodiazepinas se recomienda sólo para el tratamiento adjunto, es decir, no para el tratamiento primario.

En casos de trastornos psicosomáticos y psicovegetativos, debe investigarse la posibilidad de una causa orgánica antes de usar benzodiazepinas.

Como terapia adjunta en pacientes con epilepsia quienes no se han estabilizado de forma adecuada con su monoterapia anticonvulsivante.

Nueva dosificación / grupo etario

Dosis

La dosis por lo general se basa en las siguientes directrices:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la gravedad de la afección y la respuesta clínica individual. Hay que prestar atención especial a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

Tratamiento de los estados de ansiedad

Adultos y adolescentes mayores de quince años: La dosis inicial por lo general es de 20 mg de clobazam al día. Si es necesario, esta dosis puede aumentarse. Generalmente se recomienda no exceder de una dosis diaria de 30 mg.

Ancianos: el aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos puede estar presente en los ancianos y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha. Una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg diarios de clobazam casi siempre es suficiente.

Niños y Adolescentes:

Excepto para el tratamiento de convulsiones, la literatura es escasa en el uso de benzodiazepinas en niños y adolescentes. Por tanto no se recomienda su uso para el tratamiento de los estados de ansiedad en menores de 15 años.

La evidencia clínica es limitada en el uso de benzodiazepinas en trastorno de ansiedad en niños, sin embargo el uso de una dosis adecuada y debidamente monitorizada puede ser de ayuda como tratamiento conjunto con los inhibidores de receptación de serotonina durante la fase aguda del tratamiento.

Niños de seis a quince años: Cuando se prescriba tratamiento para este grupo etario se requiere iniciar con dosis bajas e incremento gradual de dosis bajo estricto seguimiento médico. Se recomienda iniciar con dosis de 5mg diario y dosis de mantenimiento de 0.3 a 1 mg/kg/día. Las benzodiazepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de uso pues se observa un aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos en los niños.

Ajustes secundarios de la dosis: después de la mejoría de los síntomas puede reducirse la dosis.

Horario de dosificación: Si la dosis va a repartirse durante el día, se recomienda que la porción más grande se tome por la noche.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. El paciente debe ser valorado después de un periodo no mayor de cuatro semanas y con regularidad en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, en especial cuando está asintomático. En general, la duración global del tratamiento (es decir,

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyendo el periodo de reducción gradual) no debe exceder de ocho a doce semanas. En ciertos casos, puede necesitarse la extensión más allá del periodo máximo de tratamiento; el tratamiento no deberá extenderse sin una nueva valoración del estado del paciente usando experiencia especializada. Hay una fuerte recomendación de evitar los periodos prolongados de tratamiento ininterrumpido, porque pueden conducir a dependencia.

Suspensión del tratamiento: Se recomienda altamente no suspender de forma abrupta el clobazam después de un tratamiento prolongado sino más bien hacer una disminución gradual de la dosis bajo supervisión médica; de otra forma, pueden producirse síntomas de abstinencia.

Tratamiento de la epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivantes

Adultos y adolescentes mayores de quince años: Se recomienda comenzar la administración a dosis bajas (5 a 15 mg diarios), si es necesario, aumentando la dosis gradualmente hasta una máxima diaria de 80 mg.

Niños de tres a quince años: se recomienda comenzar el tratamiento a dosis de 5 mg diarios. Por lo general es suficiente una dosis diaria de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg peso corporal. En niños puede presentarse un aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos del medicamento y por lo tanto requieren incrementos graduales de la dosis bajo observación y seguimiento estricto. Las benzodiacepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de su uso.

Ancianos: el aumento de la susceptibilidad a los eventos adversos pueden estar presentes en los ancianos y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha.

Horario de administración: Si la dosis se reparte durante el día, se recomienda dar la porción más grande por la noche. También pueden administrarse dosis hasta de 30 mg de clobazam como dosis única por la noche.

Duración del tratamiento: el paciente debe valorarse después de un periodo no mayor de cuatro semanas y regularmente en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Suspensión del tratamiento: al final del tratamiento – incluir los casos en los cuales la respuesta a la terapia ha sido deficiente – se recomienda altamente no suspender de forma súbita el clobazam sino reducir la dosis gradualmente; de otra forma, pueden producirse un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones así como otros síntomas de abstinencia.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica: ver (DOSIS Y ADMINISTRACIÓN - y CONTRAINDICACIONES).

Población anciana: ver (DOSIS Y ADMINISTRACIÓN- y PRECAUCIONES)

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas: pueden presentarse aumento de la respuesta y aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos en estos pacientes y se requieren dosis iniciales más bajas e incrementos graduales de la dosis bajo observación estrecha.

Administración

Las tabletas deben ser administradas completas o maceradas y mezcladas con salsa de manzana.

No fraccionar con fines de dosificación.

Las tabletas pueden administrarse con o sin las comidas.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

-Alcohol: Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

-Riesgos derivados del uso concomitante de opioides y benzodiacepinas:

El uso concomitante de opioides y benzodiacepinas, incluyendo clobazam, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiacepinas se reserva para uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.

Si se toma la decisión de prescribir clobazam concomitantemente con opiáceos, debe prescribir la dosis mínima efectiva y duración mínima de uso concomitante, y seguimiento estrecho a los pacientes, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

-Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

-Dependencia:

Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, URBADAN®) por otra de corta duración. En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiacepinas.

Embarazo

La información del uso de clobazam en mujeres embarazadas es limitada. No se recomienda Clobazam durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado sólo en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Precauciones

Reacciones serias en la piel:

Reacciones serias en la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportados con clobazam en niños y adultos durante la experiencia de posmercadeo. La mayoría de los casos reportados involucran el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, los cuales están asociados con reacciones serias de la piel.

(SSJ) y (NET), pueden ser asociados con desenlaces fatales. Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca por signos o síntomas de (SSJ) y (NET), especialmente durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La administración de clobazam debe ser suspendido inmediatamente cuando se sospecha (SSJ) y (NET). Si los signos y síntomas sugieren (SSJ) y (NET), el uso de este medicamento debe suspenderse y se debe considerar una terapia alternativa.

Depresión respiratoria:

El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial cuando se administra a dosis altas. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, debe monitorizarse la función respiratoria y puede hacerse necesario reducir la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

Debilidad muscular:

El clobazam puede causar debilidad muscular. Por tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente o ataxia cerebelosa o espinal, se requiere de observación cuidadosa y puede necesitarse una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Deterioro renal y hepático:

En pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal, la respuesta al clobazam y la susceptibilidad a los efectos adversos está incrementada y puede necesitarse una reducción de la dosis. En el tratamiento a largo plazo deberán vigilarse con regularidad las funciones renal y hepática.

Pacientes ancianos:

En pacientes ancianos, dado el aumento de la sensibilidad a los efectos adversos como mareo, sedación y debilidad muscular, existe un incremento del riesgo de caídas que puede resultar en lesiones severas. Se recomienda reducir la dosis en esta población.

Tolerancia en epilepsia:

En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluido el clobazam, debe tenerse en mente la posibilidad de una disminución de la eficacia del anticonvulsivante (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.

Metabolizadores pobres por la CYP2C19:

En pacientes que son pobres metabolizadores por la CYP2C19, los niveles séricos del metabolito activo N-desmetilclobazam pueden elevarse comparados con los metabolizadores extensos. El reajuste de la dosis puede ser necesario para los individuos.

Suicidio

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios epidemiológicos se observa el incremento de la incidencia de suicidio e intento suicida en pacientes con o sin depresión, tratados con otras benzodiazepinas e hipnóticos. En estos estudios, los datos disponibles para clobazam son muy limitados. En la vigilancia tras la comercialización se han reportado casos de comportamiento suicida. Estos estudios presentaron factores de confusión.

Conducción de vehículos y realización de otras tareas peligrosas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, sedación, debilidad muscular) pueden comprometer la capacidad de concentración y reacción y, por tanto, constituye un riesgo en situaciones en que estas capacidades revisten especial importancia (por ejemplo, operación de vehículos o maquinarias).

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

Nuevas indicaciones:

Ansiolítico. Útil en el tratamiento de epilepsia con manifestaciones mioclónicas.

Estados de ansiedad aguda y crónica que pueden cursar con los siguientes síntomas en particular: ansiedad, tensión, inquietud, agitación, irritabilidad, trastornos del sueño por causas emocionales, trastornos psicovegetativos y psicósomáticos (por ejemplo, en el área cardiovascular o gastrointestinal) e inestabilidad emocional.

En el tratamiento de los estados de ansiedad asociados con la inestabilidad emocional, primero debe determinarse si el paciente sufre de un trastorno depresivo que requiere un tratamiento complementario o diferente. De hecho, en pacientes con ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe usarse sólo junto con un tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepina (tal como clobazam) en monoterapia, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

En pacientes con esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, el uso de las benzodiazepinas se recomienda sólo para el tratamiento adjunto, es decir, no para el tratamiento primario.

En casos de trastornos psicósomáticos y psicovegetativos, debe investigarse la posibilidad de una causa orgánica antes de usar benzodiazepinas.

Como terapia adjunta en pacientes con epilepsia quienes no se han estabilizado de forma adecuada con su monoterapia anticonvulsivante.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosis

La dosis por lo general se basa en las siguientes directrices:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la gravedad de la afección y la respuesta clínica individual. Hay que prestar atención especial a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

Tratamiento de los estados de ansiedad

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos y adolescentes mayores de quince años: La dosis inicial por lo general es de 20 mg de clobazam al día. Si es necesario, esta dosis puede aumentarse. Generalmente se recomienda no exceder de una dosis diaria de 30 mg.

Ancianos: el aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos puede estar presente en los ancianos y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha. Una dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg diarios de clobazam casi siempre es suficiente.

Niños y Adolescentes:

Excepto para el tratamiento de convulsiones, la literatura es escasa en el uso de benzodiacepinas en niños y adolescentes. Por tanto no se recomienda su uso para el tratamiento de los estados de ansiedad en menores de 15 años.

La evidencia clínica es limitada en el uso de benzodiacepinas en trastorno de ansiedad en niños, sin embargo el uso de una dosis adecuada y debidamente monitorizada puede ser de ayuda como tratamiento conjunto con los inhibidores de receptación de serotonina durante la fase aguda del tratamiento.

Niños de seis a quince años: Cuando se prescriba tratamiento para este grupo etario se requiere iniciar con dosis bajas e incremento gradual de dosis bajo estricto seguimiento médico. Se recomienda iniciar con dosis de 5mg diario y dosis de mantenimiento de 0.3 a 1 mg/kg/día. Las benzodiacepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de uso pues se observa un aumento de la respuesta y de la susceptibilidad a los eventos adversos en los niños.

Ajustes secundarios de la dosis: después de la mejoría de los síntomas puede reducirse la dosis.

Horario de dosificación: Si la dosis va a repartirse durante el día, se recomienda que la porción más grande se tome por la noche.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. El paciente debe ser valorado después de un periodo no mayor de cuatro semanas y con regularidad en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, en especial cuando está asintomático. En general, la duración global del tratamiento (es decir, incluyendo el periodo de reducción gradual) no debe exceder de ocho a doce semanas. En ciertos casos, puede necesitarse la extensión más allá del periodo máximo de tratamiento; el tratamiento no deberá extenderse sin una nueva valoración del estado del paciente usando experiencia especializada. Hay una fuerte recomendación de evitar los periodos prolongados de tratamiento ininterrumpido, porque pueden conducir a dependencia.

Suspensión del tratamiento: Se recomienda altamente no suspender de forma abrupta el clobazam después de un tratamiento prolongado sino más bien hacer una disminución gradual de la dosis bajo supervisión médica; de otra forma, pueden producirse síntomas de abstinencia.

Tratamiento de la epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivantes

Adultos y adolescentes mayores de quince años: Se recomienda comenzar la administración a dosis bajas (5 a 15 mg diarios), si es necesario, aumentando la dosis gradualmente hasta una máxima diaria de 80 mg.



Niños de tres a quince años: se recomienda comenzar el tratamiento a dosis de 5 mg diarios. Por lo general es suficiente una dosis diaria de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg peso corporal. En niños puede presentarse un aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos del medicamento y por lo tanto requieren incrementos graduales de la dosis bajo observación y seguimiento estricto. Las benzodiacepinas no deben ser administradas a niños sin antes realizar un análisis cuidadoso de la necesidad de su uso.

Ancianos: el aumento de la susceptibilidad a los eventos adversos pueden estar presentes en los ancianos y requerir dosis iniciales bajas con incrementos graduales bajo observación estrecha.

Horario de administración: Si la dosis se reparte durante el día, se recomienda dar la porción más grande por la noche. También pueden administrarse dosis hasta de 30 mg de clobazam como dosis única por la noche.

Duración del tratamiento: el paciente debe valorarse después de un periodo no mayor de cuatro semanas y regularmente en lo sucesivo con el objeto de evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.

Suspensión del tratamiento: al final del tratamiento – incluir los casos en los cuales la respuesta a la terapia ha sido deficiente – se recomienda altamente no suspender de forma súbita el clobazam sino reducir la dosis gradualmente; de otra forma, pueden producirse un aumento de la susceptibilidad a las convulsiones así como otros síntomas de abstinencia.

Poblaciones Especiales

Población pediátrica: ver (dosis y administración - y contraindicaciones). **Población anciana:** ver (dosis y administración- y precauciones)

Pacientes con alteraciones renales o hepáticas: pueden presentarse aumento de la respuesta y aumento de la susceptibilidad a los efectos adversos en estos pacientes y se requieren dosis iniciales más bajas e incrementos graduales de la dosis bajo observación estrecha.

Administración

Las tabletas deben ser administradas completas o maceradas y mezcladas con salsa de manzana.

No fraccionar con fines de dosificación.

Las tabletas pueden administrarse con o sin las comidas.

Nuevas precauciones y advertencias:

Advertencias

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

-Alcohol: Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (riesgo de sedación y otros efectos adversos).

-Riesgos derivados del uso concomitante de opioides y benzodiacepinas:

El uso concomitante de opioides y benzodiacepinas, incluyendo clobazam, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de opioides y benzodiacepinas se reserva para uso en pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativo son inadecuadas.



Si se toma la decisión de prescribir clobazam concomitantemente con opiáceos, debe prescribir la dosis mínima efectiva y duración mínima de uso concomitante, y seguimiento estrecho a los pacientes, para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

-Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada incluso cuando se usan las benzodiazepinas en el rango normal de dosificación, pero en especial en los niveles de dosis más altas.

Adminístrese con precaución en pacientes con glaucoma.

-Dependencia:

Al suspender las benzodiazepinas, sobre todo si se hace de forma abrupta, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de abstinencia:

El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia exacerbada de los síntomas originales que condujeron al tratamiento con clobazam (por ejemplo, ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado de otras reacciones que incluyen cambios anímicos, ansiedad o trastornos del sueño e inquietud.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento con clobazam puede conducir a síntomas de abstinencia. Estos pueden incluir cefaleas, trastornos del sueño, aumento de la actividad onírica, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, pérdida del contacto con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo, delirio de abstinencia), adormecimientos y hormigueos en las extremidades inferiores, dolores musculares, temblores, sudoración, náuseas, vómito, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis convulsivas epileptiformes.

También puede producirse un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma abrupta una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, URBADAN®) por otra de corta duración. En pacientes con historia de dependencia a drogas o alcohol puede incrementarse el riesgo de desarrollar dependencia con clobazam como con otras benzodiazepinas.

Embarazo

La información del uso de clobazam en mujeres embarazadas es limitada. No se recomienda Clobazam durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Debe ser usado durante el embarazo, únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del feto.

Autolesión y suicidio

En pacientes con depresión o ansiedad asociada con depresión, el clobazam debe ser usado solamente en conjunto con el tratamiento concomitante adecuado. El uso de benzodiazepinas (como el clobazam) solas, puede precipitar la autolesión o el suicidio en estos pacientes.

Precauciones

Reacciones serias en la piel:

Reacciones serias en la piel, incluyendo el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), han sido reportados con clobazam en niños y adultos durante la experiencia de posmercado. La mayoría de los casos reportados involucran el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, los cuales están asociados con reacciones serias de la piel.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(SSJ) y (NET), pueden ser asociados con desenlaces fatales. Los pacientes deberían ser monitoreados muy de cerca por signos o síntomas de (SSJ) y (NET), especialmente durante las primeras ocho semanas de tratamiento. La administración de clobazam debe (ser suspendido inmediatamente cuando se sospecha (SSJ) y (NET). Si los signos y síntomas sugieren (SSJ) y (NET), el uso de este medicamento debe suspenderse y se (debe considerar una terapia alternativa.

Depresión respiratoria:

El clobazam puede producir depresión respiratoria, en especial cuando se administra a dosis altas. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, debe monitorizarse la función respiratoria y puede hacerse necesario reducir la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa.

Debilidad muscular:

El clobazam puede causar debilidad muscular. Por tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente o ataxia cerebelosa o espinal, se requiere de observación cuidadosa y puede necesitarse una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Deterioro renal y hepático:

En pacientes con compromiso de las funciones hepática o renal, la respuesta al clobazam y la susceptibilidad a los efectos adversos está incrementada y puede necesitarse una reducción de la dosis. En el tratamiento a largo plazo deberán vigilarse con regularidad las funciones renal y hepática.

Pacientes ancianos:

En pacientes ancianos, dado el aumento de la sensibilidad a los efectos adversos como mareo, sedación y debilidad muscular, existe un incremento del riesgo de caídas que puede resultar en lesiones severas. Se recomienda reducir la dosis en esta población.

Tolerancia en epilepsia:

En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluido el clobazam, debe tenerse en mente la posibilidad de una disminución de la eficacia del anticonvulsivante (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.

Metabolizadores pobres por la CYP2C19:

En pacientes que son pobres metabolizadores por la CYP2C19, los niveles séricos del metabolito activo N-desmetilclobazam pueden elevarse comparados con los metabolizadores extensos. El reajuste de la dosis puede ser necesario para los individuos.

Suicidio

En estudios epidemiológicos se observa el incremento de la incidencia de suicidio e intento suicida en pacientes con o sin depresión, tratados con otras benzodiazepinas e hipnóticos. En estos estudios, los datos disponibles para clobazam son muy limitados. En la vigilancia tras la comercialización se han reportado casos de comportamiento suicida. Estos estudios presentaron factores de confusión.

Conducción de vehículos y realización de otras tareas peligrosas

Algunos efectos adversos (por ejemplo, sedación, debilidad muscular) pueden comprometer la capacidad de concentración y reacción y, por tanto, constituye un riesgo en situaciones en que estas capacidades revisten especial importancia (por ejemplo, operación de vehículos o maquinarias).



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión IP-INS_Urbadan_T_10-20mg_CCDS_v7_Rev.11Jun19_CO e IPP versión IP-INS_Urbadan_T_10-20mg_CCDS_v7_Rev.11Jun19_CO.

3.4.1.12 ENDOMETRIN 100MG TABLETAS VAGINALES

Expediente : 20122364
Radicado : 20191110667
Fecha : 12/06/2019
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada tableta vaginal contiene 100mg de Progesterona Micronizada

Forma farmacéutica: Tabletas vaginales

Indicaciones:

Todas las insuficiencias de progesterona en particular síndrome premenstrual, irregularidades menstruales por problemas de ovulación, mastopatías benignas, mastodinias, esterilidad de causa hormonal por alteraciones en la ovulación, premenopausia y menopausia. Amenaza de aborto habitual.

Contraindicaciones:

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la formulación. Hemorragia genital sin diagnóstico, porfiria, otoesclerosis, enfermedad hepática severa, cuadros depresivos, herpes gestacional. Aborto incompleto, feto muerto retenido, tromboflebitis, hemorragia cerebral.

Precauciones y advertencias:

La progesterona es la hormona que aumenta durante el período del embarazo por lo que su administración durante el mismo no induce efectos adversos.

La progesterona se elimina por leche materna, por lo tanto no es aconsejable su administración en mujeres en el período de lactancia.

En caso de somnolencia se recomienda ingerir las cápsulas por la noche, al acostarse.

El tratamiento según la dosis y condiciones preconizadas de empleo no es contraceptivo.

La utilización de progesterona en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos debe estar reservada para los casos en que la secreción del cuerpo lúteo es insuficiente. Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces son debidos a trastornos genéticos. Otros procesos infecciosos o mecánicos pueden también ser la causa del aborto.

En estos casos, la administración de progesterona sólo tendría como efecto el retrasar la expulsión del embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo.

La utilización de progesterona en el curso del embarazo debe reservarse al primer trimestre y debe usarse únicamente por vía vaginal. Existen riesgos de efectos indeseables sobre el hígado durante el 2º y 3º trimestre del embarazo.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión SPC from JP_September 2014_Edition 1 allegado mediante radicado No. 20191110667
- Información para prescribir Versión SPC from JP_September 2014_Edition 1 allegado mediante radicado No. 20191110667

Nuevas indicaciones:

Soporte de fase lútea en programas de Técnicas de Reproducción Asistida.

Nueva dosificación:

Se administran por vía vaginal 100 mg de progesterona por vez, dos o tres veces al día, a partir de la recuperación de ovocitos (o en el momento en que se confirmó un grosor endometrial suficiente para la transferencia de embriones congelados en el ciclo suplementado con hormonas) y se continua hasta 10 semanas de duración total (o hasta 12 semanas de gestación).

Nuevas contraindicaciones:

1. Pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes de este medicamento.
2. Pacientes con sangrado vaginal no diagnosticado [Este medicamento puede ocultar la causa subyacente del síntoma.]
3. Pacientes con aborto fallido o embarazo ectópico [Este medicamento está destinado a mantener el embarazo y, por lo tanto, puede intervenir la expulsión de un feto muerto.]
4. Pacientes con disfunción hepática grave [La afección puede mejorar la acción de este medicamento.]
5. Pacientes con antecedentes de cáncer de mama o del tracto genital, o pacientes con sospecha de la misma [Este medicamento puede exacerbar los síntomas.]
6. Pacientes con tromboembolismo arterial o venoso activo o tromboflebitis grave, o antecedentes de estos eventos [Este medicamento puede inducir trombosis].
7. Pacientes con porfiria [Este medicamento puede exacerbar los síntomas.]

Nuevas precauciones y advertencias

- Administración cuidadosa (Este medicamento debe administrarse con cuidado en los siguientes pacientes).
- (1) Pacientes con disfunción hepática leve a moderada [Estas afecciones pueden mejorar la acción de este medicamento].
- (2) Pacientes con epilepsia, depresión o antecedentes de la misma [La acción similar a los corticosteroides puede afectar las condiciones de la enfermedad.]

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- (3) Pacientes con migraña, asma o antecedentes de esta enfermedad [Este medicamento puede afectar las condiciones de la enfermedad].
- (4) Pacientes con disfunción cardíaca o insuficiencia renal [Este medicamento puede causar retención de líquidos y afectar las condiciones de la enfermedad].
- (5) Pacientes con diabetes mellitus [Este medicamento puede exacerbar la diabetes mellitus.]
- (6) Pacientes de 35 años de edad o más, y fumadores, especialmente aquellos con factores de riesgo de aterosclerosis [El riesgo de lesiones vasculares de la retina puede aumentar.]

2. Precauciones importantes

- (1) Los pacientes con depresión o un historial de la misma deben ser observados de cerca. Se debe tener cuidado, como la interrupción, si los síntomas empeoran.
- (2) La interrupción de este medicamento puede causar un aumento de la ansiedad, mal humor y una mayor sensibilidad a las convulsiones. Por lo tanto, los pacientes deben recibir una explicación completa para ser advertidos.
- (3) Este medicamento puede causar somnolencia y/o mareos. Por lo tanto, los pacientes deben recibir una explicación completa para ser advertidos contra la conducción de un automóvil u operar maquinaria que implique riesgos peligrosos.

3. Interacciones con medicamentos

Precauciones para la administración conjunta (se debe tener cuidado en caso de administración conjunta con los siguientes medicamentos)

Medicamentos	Señales, Síntomas, y Tratamientos	Mecanismo y Factores de riesgo
Otros medicamentos vaginales (productos antihongos, etc.)	Los efectos de la progesterona pueden ser aumentados o debilitados.	La liberación de progesterona y la absorción de la tableta vaginal pueden verse alterados.

Nuevas reacciones adversas:

Durante los estudios clínicos de este medicamento realizado en Japón, 9 de 108 pacientes informaron 12 eventos de reacciones adversas al medicamento, incluidos valores de laboratorio anormales (incidencia: 8.3%). Las reacciones adversas a los medicamentos más comunes fueron dolor de cabeza, somnolencia y hemorragia genital, cada una reportada en 2 pacientes cada una (1.9%).

(1) Reacciones adversas clínicamente significativas.
Trombosis [incidencia desconocida]: Infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular, tromboembolismo arterial o venoso (tromboembolismo venoso o embolia pulmonar), tromboflebitis y trombosis retiniana se han notificado en pacientes que reciben progesterona. Observe a los pacientes lo suficiente y, en caso de que se presenten síntomas o síntomas iniciales, suspenda este medicamento y tome las medidas adecuadas.

(2) Otras reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas pueden ocurrir. Observe a los pacientes lo suficiente y, en caso de que aparezcan síntomas o síntomas iniciales, reduzca la dosis o suspenda este medicamento y tome las medidas adecuadas.

Clasificación de órganos y sistemas	1% a <5%	<1%	Incidencia desconocida*
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, Somnolencia		Mareo, Insomnio, Fatiga
Trastornos gastrointestinales		Distensión abdominal, Diarrea, estreñimiento	Dolor abdominal, Náuseas, Vómito
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos			Urticaria, erupción cutánea, reacciones de hipersensibilidad.
Trastornos del Sistema reproductor y de mama	Hemorragia genital		Espasmo uterino, Trastornos vulvovaginales, Micosis vaginal, Trastornos de mama, Prurito genital
Otros		Prueba de función hepática anormal	Edema periférico

Nuevas interacciones:

Interacciones con medicamentos

Precauciones para la administración conjunta (se debe tener cuidado en caso de administración conjunta con los siguientes medicamentos)

Medicamentos	Señales, Síntomas, y Tratamientos	Mecanismo y Factores de riesgo
Otros medicamentos vaginales (productos antihongos, etc.)	Los efectos de la progesterona pueden ser aumentados o debilitados.	La liberación de progesterona y la absorción de la tableta vaginal pueden verse alterados.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 FLORATIL® 250 mg CAPSULAS
FLORATIL® 250 mg MINI SACHETS

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

Expediente : 20019908 / 20042667
Radicado : 20191121098 / 20191121104
Fecha : 26/06/2019
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 250mg de *Saccharomyces boulardii*
250mg de polvo para suspensión oral de *Saccharomyces boulardii* contenido en sobre

Forma farmacéutica:

Capsula dura

Polvo para suspensión oral

Indicaciones:

Manejo de la diarrea secundaria debido a cambios en la flora intestinal.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento.

Advertencias: el producto no puede ser administrado conjuntamente en bebidas alcohólicas. Para evitar cualquier colonización en pacientes con catéter venoso central, es necesario tener precauciones especiales al lidiar con estos pacientes, tales como lavarse las manos y no abrir las cápsulas ni los sobres muy cerca de estos pacientes. Se reportaron casos extremadamente raros de candidiasis invasiva, que resultaron muchas veces en pirexia y en cultivo positivo de *saccharomyces*, en pacientes con catéter venoso central, así como en pacientes que no fueron tratados con el *saccharomyces boulardii*.

En todos los casos los resultados fueron satisfactorios después de la administración del tratamiento antifúngico y cuando era necesario, mediante remoción del catéter.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión Mayo 2019
- Información para prescribir versión Mayo 2019

Nuevas indicaciones:

Está indicado para el tratamiento sintomático de las diarreas agudas inespecíficas, como complemento de la rehidratación y en la prevención y tratamiento sintomático de los procesos diarreicos producidos por la administración de antibióticos.

Nuevas contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento o alguno de los excipientes. Pacientes con un catéter venoso central; pacientes en estado crítico o pacientes inmunodeprimidos, debido a un riesgo de fungemia.

Nuevas reacciones adversas

Los datos sobre reacciones adversas proceden tanto de ensayos clínicos como de la experiencia postcomercialización.

Frecuentes ($>1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($> 1/1000$ a $< 1/100$), Frecuentes ($>1/100$ a $< 1/10$), Raras ($> 1/10000$ a $< 1/1000$) , Muy raras ($<1/10000$) Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos no disponibles).

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

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

Clase Sistema (terminología MedDRA terminology)	Organo	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos en la piel y tejido subcutáneo			Reacciones alérgicas: prurito, urticaria, rash cutánea, exantema local o generalizado e angioedema.	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción Anafiláctica o incluso shock	
Trastornos Gastrointestinales		Flatulencia		Estreñimiento
Infecciones e infestaciones			Fungemia en pacientes con un catéter venoso central y en pacientes crítico o inmunocomprometidos (ver sección 4.4)	

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia: <https://www.invima.gov.co/reporte-de-eventos-adversos-a-medicamentos.html#reporte-en-línea>

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el tratamiento de la diarrea aguda de etiología desconocida esta centrada fundamentalmente en la hidratación para lo cual se dispone de las sales de rehidratación oral. En el caso de identificación de la causa se realizará el tratamiento específico correspondiente. La información aportada por el interesado no desvirtua lo anteriormente planteado por la sala.

3.4.2.2 HEMLIBRA®

Expediente : 20152900
Radicado : 20191130177 / 20191131203
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada mL contiene 30mg de Emicizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Hemlibra está indicado como profilaxis sistemática para prevenir las hemorragias o reducir la frecuencia de las mismas en pacientes con hemofilia a (deficiencia congénita del factor viii) con inhibidores del factor viii. Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

Contraindicaciones:
Hemlibra: está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al emicizumab o a cualquiera de sus excipientes

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Se debe indicar a los pacientes o a los cuidadores que registren el número de lote del producto cuando hemlibra se administre fuera de un centro de atención sanitaria.

Microangiopatía trombótica asociada a hemlibra y al ccpa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de microangiopatía trombótica cuando se administraron múltiples dosis de concentrado de complejo protrombínico activado (ccpa). El tratamiento de los eventos de microangiopatía trombótica incluyó el tratamiento sintomático, con o sin plasmaféresis y hemodiálisis. Se observaron signos de resolución de la microangiopatía trombótica en un plazo de una semana tras suspender el ccpa. Esta rápida resolución clínica difiere del curso clínico habitual observado en las microangiopatías trombóticas clásicas, como la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico atípico.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de microangiopatía trombótica cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos o signos analíticos compatibles con una microangiopatía trombótica e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se haya resuelto la microangiopatía trombótica. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse más adelante las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Tromboembolia asociada a hemlibra y al ccpa

En un ensayo clínico en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra, se notificaron casos de eventos trombóticos cuando se administraron múltiples dosis de ccpa. Ningún caso precisó tratamiento anticoagulante, el cual habitualmente requieren los eventos trombóticos. Se observaron signos de mejoría o de resolución poco después de suspender la administración del ccpa.

Se debe vigilar a los pacientes que reciben profilaxis con hemlibra para detectar el desarrollo de tromboembolia cuando se administra ccpa. El médico debe suspender de inmediato la administración del ccpa e interrumpir el tratamiento con hemlibra si aparecen síntomas clínicos, signos en las pruebas de diagnóstico por imágenes o signos analíticos compatibles con eventos trombóticos e instaurar el tratamiento que esté indicado desde el punto de vista clínico. Los médicos y los pacientes o los cuidadores deben sopesar, caso por caso, los beneficios y los riesgos de reanudar la profilaxis con hemlibra después de que se hayan resuelto los eventos trombóticos. En el caso de que esté indicado un coagulante antiinhibidor en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, véanse a continuación las recomendaciones posológicas para el uso de coagulantes antiinhibidores.

Orientación sobre el uso de coagulantes antiinhibidores en pacientes que reciben profilaxis con hemlibra

El tratamiento con coagulantes antiinhibidores debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con hemlibra.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Los médicos deben comunicar a todos los pacientes o cuidadores la dosis exacta y la pauta de administración de los coagulantes antiinhibidores, si fuera preciso administrarlos mientras el paciente recibe profilaxis con hemlibra.

Hemlibra aumenta la capacidad de coagulación de los pacientes. Así pues, es posible que la dosis del coagulante antiinhibidor necesaria sea menor que la utilizada cuando no se administra concomitantemente profilaxis con hemlibra. La dosis y la duración del tratamiento con coagulantes antiinhibidores dependerán de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente. Se evitará utilizar el ccpa a no ser que no se cuente con otras opciones o alternativas terapéuticas. Si el ccpa está indicado en un paciente que recibe profilaxis con hemlibra, la dosis inicial no debe exceder las 50 u/kg. Si la hemorragia no se controla con una dosis inicial de ccpa de hasta 50 u/kg, deben administrarse dosis adicionales de ccpa bajo orientación o supervisión médica, y la dosis total de ccpa no debe exceder las 100 u/kg en las primeras 24 horas de tratamiento. El médico que trate al paciente debe sopesar cuidadosamente el riesgo de microangiopatía trombótica y de eventos trombóticos en comparación con el riesgo de hemorragia cuando considere la posibilidad de administrar tratamiento con ccpa más allá de las 100 u/kg iniciales en las primeras 24 horas.

En ensayos clínicos, no se ha observado ningún caso de microangiopatía trombótica o de eventos trombóticos en pacientes que recibían profilaxis con hemlibra al usar solamente el factor vii activado humano recombinante (rfviia).

Se debe seguir la orientación posológica del coagulante antiinhibidor durante al menos 6 meses después de suspender la profilaxis con hemlibra.

Interferencia en las pruebas de coagulación

Hemlibra afecta al análisis del tiempo de tromboplastina parcial activado (tppa) y a todos los análisis basados en el tppa, como el ensayo de una etapa de la actividad del factor viii (v. Tabla 1, a continuación). Así pues, los resultados de las pruebas de coagulación basadas en el tppa en pacientes que hayan recibido profilaxis con hemlibra no deben usarse para vigilar la actividad de hemlibra, para determinar la dosis en caso de reposición de factores o de anticoagulación, ni para determinar los títulos de inhibidores del factor viii. En la tabla 1 se presentan las pruebas analíticas no afectadas por hemlibra.

Tabla 1 resultados de las pruebas de coagulación afectados y no afectados por hemlibra

Resultados afectados por hemlibra	resultados no afectados por hemlibra
Tiempo de tromboplastina parcial activado (tppa)	tiempo de coagulación activado
pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tppa	resistencia a la proteína c activada basada en el tppa
pruebas de bethesda (coagulativas) de los títulos de inhibidores del fviii	tiempo de trombinap
pruebas de un solo factor y una etapa basadas en el tiempo de protrombinap	pruebas cromogénicas de un solo factor aparte del factor viii*
inmunoanálisis (p. Ej.: enzimo	inmunoanálisis de adsorción, métodos turbidométricos)
pruebas de bethesda (cromogénicas con proteínas bovinas) de los títulos de inhibidores del fviii	pruebas genéticas de factores de la coagulación

* pueden consultarse cuestiones importantes sobre las pruebas cromogénicas de la actividad del fviii en el apartado de interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Abuso y dependencia del fármaco
Hemlibra no se asocia a la posibilidad de abuso y dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas



No hay evidencia de que el tratamiento con hemlibra provoque un aumento de reacciones adversas que puedan afectar a la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario

Nuevas indicaciones

“Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con:

- hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
- hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor. Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

Nueva dosificación

Hemlibra® se administra mediante una dosis de carga de 3 mg/kg en inyección subcutánea una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de:

- 1,5 mg/kg una vez por semana (c1sem) o
- 3 mg/kg cada dos semanas (c2sem) o
- 6 mg/kg cada cuatro semanas (c4sem).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora ratifica que la indicación es la que se encuentra a continuación por cuanto la Sala considera que el manejo adecuado y racional para esta patología, en la cual hace falta una biomolécula, debe ser el reemplazo de la misma hasta donde pueda hacerse, como es el caso del uso del factor VIII que es la proteína faltante en la hemofilia A. El uso de otras tecnologías sólo es justificable cuando existe fallo o respuesta inadecuada o insuficiente a esa terapia de reemplazo. Así mismo, el principal parámetro objetivo para determinar que no hay una respuesta adecuada al factor VIII es la falta de respuesta clínica al sangrado después de la aplicación del factor VIII en el paciente hemofílico y la confirmación con los exámenes de laboratorio.

De acuerdo a lo anterior, la Sala recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Indicaciones:

Hemlibra está indicado para la profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con

- Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) con inhibidores del factor VIII
- Hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII < 1%) sin inhibidores del factor VIII con respuesta inadecuada a dicho factor.

Hemlibra puede usarse en todos los grupos de edad.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación:

Instrucciones generales

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia o de los trastornos hemorrágicos.

El tratamiento con coagulantes de puenteo (bypassing agents) debe suspenderse el día anterior al inicio del tratamiento con Hemlibra.

La profilaxis con FVIII puede mantenerse durante los 7 primeros días de tratamiento con Hemlibra.

Dosis recomendada (todos los pacientes)

La dosis recomendada es de 3 mg/kg, administradas mediante inyección s.c., una vez por semana durante las 4 primeras semanas, seguida por una dosis de mantenimiento de:

- 1. 1,5 mg/kg una vez por semana o bien,**
- 2. 3 mg/kg cada 2 semanas, o bien**
- 3. 6 mg/kg cada 4 semanas**

La dosis de mantenimiento debe seleccionarse conforme a las preferencias del médico y del paciente o su cuidador en lo que respecta al esquema posológico, con el fin de apoyar la adhesión al tratamiento.

Método de administración

Hemlibra está indicada para uso s.c. exclusivamente. Hemlibra debe administrarse usando una técnica aséptica adecuada.

La inyección solo debe aplicarse en los lugares recomendados: el abdomen, la parte superior externa de los brazos y los muslos. No se dispone de datos sobre la inyección en otros lugares del cuerpo.

La administración de la inyección s.c. de Hemlibra en la parte superior externa del brazo debe realizarla un cuidador o un profesional sanitario.

Alternar el lugar donde se aplican las inyecciones puede ayudar a prevenir o reducir las reacciones en dichos lugares. La inyección s.c. de Hemlibra no debe aplicarse en zonas donde la piel esté enrojecida, presente hematomas, sea dolorosa a la palpación, esté dura o donde haya lunares o cicatrices.

Durante el tratamiento con Hemlibra, la administración s.c. de otros medicamentos se hará, preferentemente, en otras localizaciones anatómicas.

Administración por el paciente o el cuidador

Hemlibra se ha concebido para usarse bajo la orientación de un profesional sanitario.

Tras recibir la capacitación apropiada sobre la técnica de la inyección s.c., el paciente o el cuidador puede administrar Hemlibra, si el médico considera que es apropiado.

El médico y el cuidador deben determinar si es adecuado que un niño se inyecte

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hemlibra. No obstante, no se recomienda la autoadministración en los niños menores de 7 años.

Duración del tratamiento

Hemlibra se ha concebido para la profilaxis prolongada.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento

No se recomienda ajustar la dosis de Hemlibra.

Dosis diferidas u omitidas

Si el paciente omite alguna inyección s.c. programada de Hemlibra, se le debe indicar que reciba la dosis omitida en cuanto sea posible, antes del día de la siguiente dosis programada. Posteriormente, el paciente debe recibir la siguiente dosis el día habitual de administración programado. El paciente no debe recibir 2 dosis el mismo día para compensar una dosis omitida.

Pautas Posológicas Especiales

- **Uso en pediatría**

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes pediátricos.

- **Uso en geriatría**

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años

- **Insuficiencia renal**

No se recomienda ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal

- **Insuficiencia hepática**

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

3.4.2.3 KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509

Radicado : 20191027337 / 20191118990

Fecha : 21/06/2019

Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial de 4mL contiene 100mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Keytruda® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (nsclc, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan pd-l1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (ppt), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nsclc no escamoso, metastásico, sin aberraciones genómicas tumorales de egfr o alk.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con nsclc escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con nsclc avanzado, cuyos tumores expresan pd-l1 con un $\geq 1\%$ ppt, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Contraindicaciones:

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas.

Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintómicamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico. En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda.

El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2019005788 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.4.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 022019A allegado mediante radicado No. 20191118990
- Información para prescribir versión 022019A allegado mediante radicado No. 20191118990

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.***

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación/ grupo etario

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, Keytruda debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con Keytruda, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante del melanoma, Keytruda debe administrarse hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de Keytruda.
Hepatitis inmuno-mediada <u>Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla</u>	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento



no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el ULN pero < 10 veces el ULN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el ULN, suspender tanto Keytruda como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces ULN o > 3 veces ULN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces ULN, suspender permanentemente tanto Keytruda como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μm , estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa

Nuevas precauciones y advertencias

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.



Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente					
Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799					
Reacción Adversa	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+

meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdomin al	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullid o	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponat remia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Carcinoma de células renales

Terapia de combinación con axitinib

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron Keytruda y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces ULN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El sesenta y uno por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el ULN, y de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el ULN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

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

Nuevas indicaciones:

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación/ grupo etario:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Los pacientes para tratamiento de NSCLC avanzado con Keytruda, deben ser seleccionados de acuerdo a la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de Keytruda es 200 mg administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar Keytruda como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, Keytruda debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con Keytruda, se puede considerar un aumento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con Keytruda hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante del melanoma, Keytruda debe administrarse hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de Keytruda.
Hepatitis inmuno-mediada <u>Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla</u>	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens- Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0- 1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar Permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar Permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar Permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el



tratamiento no se resuelve a Grado 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de Keytruda, entonces Keytruda debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con Keytruda en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el ULN pero < 10 veces el ULN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el ULN, suspender tanto Keytruda como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar un nuevo tratamiento con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si se vuelve a tratar con axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces ULN o > 3 veces ULN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces ULN, suspender permanentemente tanto Keytruda como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Equilibrar el vial de Keytruda a temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, el vial del líquido puede estar fuera de refrigeración (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. Keytruda es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas visibles.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de Keytruda y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida mediante inversión suave.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de Keytruda se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de Keytruda también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de Keytruda hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

Todavía no se ha establecido la seguridad, ni la eficacia de Keytruda en menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No fue necesario ningún ajuste de dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario hacer ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal severa.

Insuficiencia Hepática

No es necesario hacer ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Keytruda no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan mas de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a Grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en Grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imagenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para Grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (Grado 2) y descontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (Grado 3), con riesgo para la vida (Grado 4) o moderada recurrente (Grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (Grado 2) o colitis severa (Grado 3) y descontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos Grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos Grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos Grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de nefritis moderada (Grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender Keytruda en caso de hipofisitis moderada (Grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender Keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (Grado 3) o que ponga en riesgo la vida (Grado 4) que mejoran a Grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con Keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir Keytruda y dirigir al



paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con Keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad Aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado GVHD después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando Keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los Grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con CCR avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando Keytruda se agrega a un análogo de Talidomida y Dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de Keytruda a un análogo de la Talidomida más Dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la Talidomida más Dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben Keytruda en KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 y KEYNOTE-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los

pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de Keytruda fue evaluada en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La duración promedio del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. Keytruda fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Los eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron Keytruda. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente:

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron Keytruda.

Tabla 2: Reacciones Adversas Mediadas Inmunológicamente

Reacción Adversa	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con Keytruda 200 mg en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a descontinuación de Keytruda en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis fue resuelta en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La

mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de Keytruda en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) suspendió Keytruda debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de Keytruda en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de Keytruda en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de Keytruda en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes Tratados con Keytruda y con Mayor Incidencia que en el Brazo tratado con Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

	Keytruda 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
Eventos Adversos	Todo s los Grad os (%)	Grad o 3* (%)	Todo s los Grad os (%)	Grad o 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos ≥10%,
ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con Keytruda a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con Melanoma Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

	Keytruda 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
Eventos Adversos	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor Abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Sarpullido	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron Keytruda a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia fue reportada como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar con todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado inscritos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurren en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron Keytruda en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron Keytruda en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con Keytruda y a una Incidencia Mayor que en el Brazo con Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

	Keytruda 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
Evento Adverso	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Sarpullido	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con Keytruda, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron Keytruda en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en ≥20% de los pacientes que recibieron Keytruda con quimioterapia con pemetrexed y platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y platino (diferencia entre los brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

	Keytruda + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia con platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Desórdenes Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Desórdenes de la Sangre y Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Desórdenes de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Carcinoma de células renales

Terapia de combinación con axitinib

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes no tratados previamente con RCC que recibieron Keytruda y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, una incidencia mayor a la esperada de Grados 3 y 4 de ALT aumentada (20%) y AST aumentada (13%) se observó en pacientes no tratados previamente con CCR que recibieron Keytruda en combinación con axitinib. El tiempo medio para el inicio de la ALT aumentada fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥3 veces ULN (Grados 2-4, n = 116), ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El sesenta y uno por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) volvieron a someterse a tratamiento con Keytruda (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el ULN, y de los pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el ULN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post- aprobación de Keytruda. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una

población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la IPP en cuanto a la información aprobada en este concepto y presentarlos en la solicitud del registro sanitario.

3.4.2.4 PERJETA

Expediente : 20060320
Radicado : 20191132751
Fecha : 12/07/2019
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:
Cada vial de 20mL 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).

Advertencias y precauciones
Advertencias y precauciones generales
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. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (dvi [insuficiencia cardíaca congestiva]) fue mayor en los pacientes tratados con perjeta en combinación con herceptin y quimioterapia en comparación con herceptin más quimioterapia. Los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la fevi. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia que contenía una antraciclina (v. 2.6 reacciones adversas).

No se ha estudiado el uso de perjeta en pacientes con: fevi anterior al tratamiento <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 del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas de >360 mg/m2 de doxorrubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la fevi antes de iniciar el tratamiento con perjeta y a intervalos regulares durante el mismo para comprobar si la fevi se encuentra dentro de los límites normales (v. La

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tabla 2). Si la fevi disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado o incluso ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de perjeta y herceptin, salvo que se considere que los beneficios para el paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 2 recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado a reacciones relacionadas con la infusión (v. 2.6 reacciones adversas). Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la primera infusión y hasta 60 minutos después y durante las infusiones posteriores de perjeta y hasta 30 minutos después. Si se produjera una reacción importante relacionada 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 (v. 2.2 posología y forma de administración).

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han registrado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con perjeta (v. 2.6 reacciones adversas). Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes (v. 2.3 contraindicaciones).

Neutropenia febril

Las pacientes tratadas con perjeta, trastuzumab y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con las pacientes tratadas con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento. En el ensayo cleopatra en cáncer de mama metastásico, el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en las pacientes tratadas con perjeta y las pacientes tratadas con placebo. La incidencia mayor de neutropenia febril en las pacientes tratadas con perjeta se asoció a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estas pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. No se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

Diarrea

Pertuzumab puede producir diarrea grave. En caso de aparición de diarrea grave, se debe iniciar un tratamiento antidiarreico y se debe considerar la interrupción del tratamiento con pertuzumab si no se obtiene mejoría. Cuando la diarrea esté bajo control se puede restablecer el tratamiento con pertuzumab.

Embarazo y lactancia

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Anticoncepción: las mujeres con posibilidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante la administración de perjeta y en los 6 meses siguientes a la administración de la última dosis de perjeta.

Embarazo

Perjeta no debe administrarse durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios de perjeta en embarazadas. La administración de perjeta a macacos cangrejeros durante la organogénesis dio lugar a oligohidramnios, retraso del desarrollo renal y muerte embrifetal (v. 3.3.4 teratogenicidad). Así pues, teniendo en cuenta estos estudios en animales y el mecanismo de acción, se considera que perjeta puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Parto: no se ha estudiado la seguridad del uso de perjeta durante el parto.

Lactancia

Dado que la igg humana se secreta en la leche materna, y puesto que se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia materna o el tratamiento con perjeta, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la semivida de eliminación del pertuzumab (v. 3.2.4 eliminación).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Teniendo en cuenta las reacciones adversas notificadas, no se espera que perjeta tenga influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe recomendar a las pacientes que presenten reacciones a la perfusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

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

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 Herceptin y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente.

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

Nuevas indicaciones:

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.

Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel en:

- **El tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzada, inflamatoria, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída**
- **El tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída**



En cuanto a la dosificación, la Sala considera que el interesado debe allegar la posología que soporte la nueva indicación.

3.4.2.5 NUCALA 100 MG POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20109771
Radicado : 20191121679
Fecha : 27/06/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Polvo esteril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
Nucala® está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad a mepolizumab o cualquiera de los excipientes.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación/ grupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión GDS 11/IPI 11 (10 de octubre de 2018) allegado mediante radicado No. 20191121679
- Información para prescribir versión GDS 11/IPI 11 (10 de octubre de 2018) allegado mediante radicado No. 20191121679

Nuevas indicaciones:
Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes de 6 años o mayores inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Nueva dosificación y grupo etario
Nucala debe ser administrado por un profesional en atención a la salud.

Después de la reconstitución, Nucala sólo debe administrarse como inyección subcutánea (p. ej., parte superior del brazo, muslo o abdomen) (Véase Uso y manejo).

Poblaciones

Adultos y Adolescentes (12 años y mayores)

La dosis recomendada es de 100 mg de Nucala administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños de 6 a 11 años

Niños que pesen ≥ 40 kg

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

La dosis recomendada es de 100 mg de Nucala administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Niños que pesen < 40 kg

La dosis recomendada es de 40 mg de Nucala administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Cada vial de Nucala debe utilizarse para un solo paciente y se debe desechar el contenido restante del vial.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nucala en niños menores de 6 años.

Ancianos (65 años o mayores)

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores

Insuficiencia renal

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

Es poco probable que se requieran ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Nuevas reacciones adversas

La seguridad de Nucala se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica grave, que incluyó tres estudios con asignación al azar, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron ya sea mepolizumab o placebo por vía subcutánea (SC) o intravenosa (IV) durante los estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. Las reacciones adversas relacionadas con Nucala 100 mg administrado por vía subcutánea (n=263) se presentan en la tabla que aparece más adelante. El perfil de seguridad de Nucala en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (intervalo de 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión abiertos fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Treinta y seis niños (de entre 6 y 11 años de edad) con asma eosinofílica grave –recibieron Nucala durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de ellos recibieron Nucala durante otras 52 semanas. No se identificaron reacciones adversas adicionales a las reportadas en estudios de asma grave en adolescentes y adultos.

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10), no común (≥1/1,000 a <1/100) y rara (≥1/10000 a <1/1000).

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Faringitis	Frecuente
	Infección de vías respiratorias inferiores	Frecuente
	Infección de vías urinarias	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Congestión nasal	Frecuente

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal superior	Frecuente
Trastornos cutáneos y de tejido subcutáneo	Eccema	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conjuntivo	Lumbalgia	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones del sitio de administración	Pirexia	Frecuente
	Reacciones en el sitio de inyección*	Frecuente

* Los síntomas más frecuentes relacionados con inyecciones subcutáneas incluyen: dolor, eritema, hinchazón, prurito y sensación quemante.

Datos Post-comercialización

Clase de sistema órgano	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Rara

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que la información allegada no es suficiente para establecer la real utilidad y seguridad clínicas en el grupo etario propuesto y se limita a evaluar fundamentalmente aspectos paraclínicos lo cual no necesariamente refleja la utilidad clínica terapéutica.

La Sala considera que la presentación no es racional para la población pediátrica teniendo en cuenta que se desecha más de la mitad del contenido en el grupo pediátrico menores de 40 kg.

3.4.2.6 YERVOY® 5 mg/ ml SOLUCIÓN INYECTABLE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20031989
Radicado : 20191026739 / 20191132609
Fecha : 12/07/2019
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:
Cada vial de 10mL contiene 50mg de Ipilimumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Yervoy® (ipilimumab) está indicado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico.



Contraindicaciones:

Contraindicaciones: yervoy® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ipilimumab o a cualquier otro componente de yervoy®

Advertencias y precauciones: yervoy® puede producir reacciones adversas inmuno-mediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células t. Estas reacciones mediadas por inmunidad pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis, hepatitis, dermatitis (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatía, y endocrinopatía. La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar yervoy®. Descontinúe yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroide sistémico a dosis alta para las reacciones inmuno-mediadas severas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005796 emitido mediante Acta No. 05 de 2019, numeral 3.4.2.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones: Melanoma metastásico o no resecable

Yervoy® (Ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable.

Nueva sección:

Carcinoma avanzado de células renales

Yervoy® en combinación con nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) avanzado con pronóstico intermedio o pobre que no han sido tratados previamente.

Nueva dosificación / grupo etario

Melanoma

Monoterapia:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado como monoterapia, es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.

Combinación:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado en combinación con nivolumab es la siguiente: Administrar nivolumab 1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por Yervoy® el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de nivolumab, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva Sección:

Dosis recomendada para el RCC

La dosis recomendada de nivolumab en combinación con Yervoy® es nivolumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de Yervoy® 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Después de completar 4 dosis de la combinación, administrar nivolumab como monoterapia a 3 mg/kg cada 2 semanas, administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Completa sobre Prescripción de nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Nuevas precauciones o advertencias

Yervoy® puede producir reacciones adversas inmuno-mediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones inmunomediadas pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis / colitis, hepatitis, dermatitis/reacciones dérmicas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatías, endocrinopatías y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares. En el caso que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben Yervoy® y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis alta para las reacciones inmunomediadas severas.

Algunos de estos problemas pueden ocurrir con mayor frecuencia cuando se usa Yervoy® en combinación con nivolumab.

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, Yervoy® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Yervoy® en combinación con Nivolumab

Se puede producir: neumonitis, nefritis, encefalitis, reacciones a la infusión

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea, y colitis.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más Yervoy®) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 05 de 2019, numeral 3.4.2.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas indicaciones: Melanoma metastásico o no resecable

Yervoy® (Ipilimumab) está indicado para el tratamiento del melanoma metastásico o no resecable.



Carcinoma avanzado de células renales

Yervoy® en combinación con Nivolumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Nueva dosificación / grupo etario

Melanoma

Monoterapia:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado como monoterapia, es 3 mg/kg administrados en forma intravenosa durante 90 minutos, cada 3 semanas, hasta un total de 4 dosis.

Combinación:

La dosis recomendada de Yervoy®, administrado en combinación con nivolumab es la siguiente: Administrar nivolumab 1 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida por Yervoy® el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. La dosis subsiguiente como monoterapia recomendada de nivolumab, es de 3 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 60 minutos cada 2 semanas, hasta la aparición de progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. Leer la Información Completa sobre Prescripción para nivolumab antes de iniciar tratamiento.

Dosis recomendada para el RCC

La dosis recomendada de nivolumab en combinación con Yervoy® es nivolumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de Yervoy® 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Después de completar 4 dosis de la combinación, administrar nivolumab como monoterapia a 3 mg/kg cada 2 semanas, administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Nuevas precauciones o advertencias:

Yervoy® puede producir reacciones adversas inmuno-mediadas severas y fatales, debido a la activación y proliferación de células T. Estas reacciones inmunomediadas pueden comprometer cualquier sistema orgánico; sin embargo, las reacciones adversas inmuno-mediadas más comunes son: enterocolitis / colitis, hepatitis, dermatitis/reacciones dérmicas (incluyendo necrólisis epidérmica tóxica), neuropatías, endocrinopatías y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria, incluidas las manifestaciones oculares. En el caso que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo Vogt-Koyanagi-Harada, que se ha observado en pacientes que reciben Yervoy® y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

La mayoría de estas reacciones inmuno-mediadas se manifestaron inicialmente durante el tratamiento; sin embargo, una minoría ocurrió semanas a meses después de discontinuar Yervoy®. Descontinúe Yervoy® permanentemente e inicie tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis alta para las reacciones inmunomediadas severas. Algunos de estos problemas pueden ocurrir con mayor frecuencia cuando se usa Yervoy® en combinación con nivolumab.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

En función de su mecanismo de acción y de los datos obtenidos en estudios en animales, Yervoy® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Yervoy® en combinación con Nivolumab

Se puede producir: neumonitis, nefritis, encefalitis, reacciones a la infusión

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se presentaron en los pacientes que recibieron 3 mg/kg de Yervoy® fueron: fatiga, diarrea, prurito, erupción cutánea, y colitis.

Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes tratados con nivolumab más Yervoy®) fueron fatiga, erupción cutánea, diarrea, dolor musculoesquelético, prurito, náuseas, tos, pirexia, artralgia y disminución del apetito.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la IPP en cuanto a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

3.4.2.7 BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20181265061 / 20191131827
Fecha : 11/07/2019
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S.

Composición:

Cada vial reconstituido de 3.08mL contiene Blinatumomab 38,5 µg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (IIa) de precursores de células b, cromosoma philadelphia negativo, en recaída o refractaria.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad. Blincyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto. Precauciones y advertencias: eventos neurológicos: se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben blincyto. Los eventos neurológicos de grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de blincyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. La mediana de tiempo hasta el inicio de un evento neurológico fue 9 días y la mayoría de los eventos se resolvieron y con poca frecuencia conllevaron a la interrupción del tratamiento con blincyto. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal. Existe experiencia limitada con blincyto en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (IIa) activa en el sistema nervioso central (snc) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del snc clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Los pacientes que reciben blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o definitiva de blincyto. Infecciones: los pacientes con IIa están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas, e

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales. Los pacientes con estado funcional según la escala del eastern cooperative oncology group (ecog) mayor o igual a 2, experimentaron una mayor incidencia de infecciones serias comparado con los pacientes con estado funcional $ecog < 2$. Existe experiencia limitada con blincyto en pacientes con infección activa no controlada. evaluar a los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y tratarlos apropiadamente. El manejo de infecciones puede requerir interrupción temporal o definitiva de blincyto. blincyto debe prepararse por personal capacitado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter. síndrome de liberación de citoquinas: el síndrome de liberación de citoquinas (slc), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo blincyto. los eventos adversos serios que podrían estar asociados con slc incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náuseas; estos eventos conllevaron a la interrupción de blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (cid), el síndrome de fuga capilar (sfc) y la linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrófagica (lh/sam) se han reportado en el contexto de slc. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos. para mitigar el riesgo de slc es importante iniciar la administración de blincyto (ciclo 1, días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada. el manejo de eventos de slc puede requerir la interrupción temporal o permanente de blincyto. reacciones a la infusión: las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (slc). los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o definitiva de blincyto. síndrome de lisis tumoral: el síndrome de lisis tumoral (slt), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo blincyto. las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del slt durante el tratamiento con blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del slt. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o definitiva de blincyto. neutropenia y neutropenia febril: la neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado a, el recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con blincyto y tratarse apropiadamente. errores de medicación: se han observado errores de medicación con el tratamiento de blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo dosis insuficientes y excesivas). elevación de las enzimas hepáticas: el tratamiento con blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con blincyto y no requirieron interrupción temporal o definitiva de blincyto. se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (alt), aspartato aminotransferasa (ast), la gamma glutamil transferasa (ggt), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con blincyto. pancreatitis: se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo blincyto en los ensayos clínicos y en el marco postcomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido en algunos casos a la pancreatitis. se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o definitiva de blincyto. leucoencefalopatía: se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (irm) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019004423 emitido mediante Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2 de diciembre 2018
- Información para prescribir versión 2 de diciembre 2018

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

Nueva dosificación/ grupo etario:
Dosis y administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p.ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El peso del paciente es mayor o igual a 45 kg (Dosis fija)	El peso del paciente es menor a 45 kg (Dosis con base en la ASC)
Ciclo 1 de inducción		

Días 1-7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclo 2 de inducción</u>		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 3-5 de consolidación</u>		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6-9 de terapia de mantenimiento</u>		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales
Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Bincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m ² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m ² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral
Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos ≥ 50% de blastos leucémicos en médula ósea o > 15.000/microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica.

Ajustes de Dosis
Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	

Toxicidad	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m²/día. Escalar a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m²/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (excluyendo infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m²/día. Escale a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo infradosis y sobredosis).



Cambio de la bolsa IV

La bolsa IV debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la administración, reconstitución, y preparación de Blincyto:

- Ver la sección infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa IV antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas IV y a los tubos IV.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar algunas de las dosis prescritas.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos IV de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas de Infusión de Blincyto

Administración

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica, y debe tener una alarma.
- Las bolsas de infusión de Blincyto preparadas se deben infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) que se utilizará para purgar el tubo IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de Blincyto de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, ó

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas
- Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas
- Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas
- La solución de Blincyto se debe administrar utilizando tubos IV que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto o el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, Blincyto se debe infundir a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, cualquier solución de Blincyto que no se utilizó en la bolsa IV y los tubos IV deben ser desechados conforme con los requisitos locales.

Reconstitución de Blincyto

1. Agregue 3 mL de Agua Estéril para Inyección libre de conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa en el polvo liofilizado (lo que resulta en una concentración final de Blincyto de 12,5 mcg/mL).
 - No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
2. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.
3. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24, 48, 72 o 96 Horas.

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 2 a 4 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 2 para pacientes que pesan 45 kg o más.
 - Tablas 3 y 4 para pacientes que pesan menos de 45 kg.
1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.
 2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
 3. Transfiera asépticamente Blincyto reconstituido en la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte las Tablas 2 a 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido.
 4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo IV a la bolsa IV con un filtro estéril en línea de 0,2 micras.
 - Asegúrese de que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.
 5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. Purgue el tubo IV solo con la solución preparada para infusión. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.
 6. Almacene entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 2. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL
Solución Estabilizante IV			5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido
9 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	0,83 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,7 mL
	72 horas	3,3 mL/hora	2,5 mL
	96 horas	2,5 mL/hora	3,3 mL ^a
28 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL ^a
	72 horas	3,3 mL/hora	8,0 mL ^b
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mL ^c

- a. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 9 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora y dosis de 28 mcg/día durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora.
- b. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora.
- c. Se requieren 4 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora.

Tabla 3. Para Pacientes que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL
Solución Estabilizante IV				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m²)	Blincyto Reconstituido
5 mcg/m²/día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	0,70 mL
			1,40 a 1,49	0,66 mL
			1,30 a 1,39	0,61 mL
			1,20 a 1,29	0,56 mL
			1,10 a 1,19	0,52 mL
			1,00 a 1,09	0,47 mL
			0,90 a 0,99	0,43 mL
			0,80 a 0,89	0,38 mL
			0,70 a 0,79	0,33 mL
			0,60 a 0,69	0,29 mL
			0,50 a 0,59	0,24 mL
			0,40 a 0,49	0,20 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	1,4 mL
			1,40 a 1,49	1,3 mL
			1,30 a 1,39	1,2 mL
			1,20 a 1,29	1,1 mL
			1,10 a 1,19	1,0 mL
			1,00 a 1,09	0,94 mL

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

5 mcg/m ² /día			0,90 a 0,99	0,85 mL	
			0,80 a 0,89	0,76 mL	
			0,70 a 0,79	0,67 mL	
			0,60 a 0,69	0,57 mL	
			0,50 a 0,59	0,48 mL	
			0,40 a 0,49	0,39 mL	
5 mcg/m ² /día					
	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL	
			1,40 a 1,49	2,0 mL	
			1,30 a 1,39	1,8 mL	
			1,20 a 1,29	1,7 mL	
			1,10 a 1,19	1,6 mL	
			1,00 a 1,09	1,4 mL	
			0,90 a 0,99	1,3 mL	
			0,80 a 0,89	1,1 mL	
			0,70 a 0,79	1,0 mL	
			0,60 a 0,69	0,86 mL	
			0,50 a 0,59	0,72 mL	
			0,40 a 0,49	0,59 mL	
	5 mcg/m ² /día	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	2,8 mL
				1,40 a 1,49	2,6 mL
				1,30 a 1,39	2,4 mL
				1,20 a 1,29	2,3 mL
1,10 a 1,19				2,1 mL	
1,00 a 1,09				1,9 mL	
0,90 a 0,99				1,7 mL	
0,80 a 0,89				1,5 mL	
0,70 a 0,79				1,3 mL	
0,60 a 0,69				1,2 mL	
0,50 a 0,59				0,97 mL	
0,40 a 0,49				0,78 mL	

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL
Solución Estabilizante IV				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m ²)	Blincyto Reconstituido
15 mcg/m ² /día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL

15 mcg/m ² /día a			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,00 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	4,2 mL ^a
			1,40 a 1,49	3,9 mL ^a
			1,30 a 1,39	3,7 mL ^a
			1,20 a 1,29	3,4 mL ^a
			1,10 a 1,19	3,1 mL ^a
			1,00 a 1,09	2,8 mL
			0,90 a 0,99	2,6 mL
			0,80 a 0,89	2,3 mL
0,70 a 0,79			2,0 mL	
0,60 a 0,69			1,7 mL	
0,50 a 0,59			1,4 mL	
0,40 a 0,49			1,2 mL	
15 mcg/m ² /día a	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	6,3 mL ^b
			1,40 a 1,49	5,9 mL ^b
			1,30 a 1,39	5,5 mL ^c
			1,20 a 1,29	5,1 mL ^c
			1,10 a 1,19	4,7 mL ^c
			1,00 a 1,09	4,2 mL ^c
			0,90 a 0,99	3,8 mL ^c
			0,80 a 0,89	3,4 mL ^c
			0,70 a 0,79	3,0 mL ^c
			0,60 a 0,69	2,6 mL
			0,50 a 0,59	2,2 mL
			0,40 a 0,49	1,8 mL
	15 mcg/m ² /día a	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59
1,40 a 1,49				7,9 mL ^d
1,30 a 1,39				7,3 mL ^d
1,20 a 1,29				6,8 mL ^d
1,10 a 1,19				6,2 mL ^d
1,00 a 1,09				5,7 mL ^d
0,90 a 0,99				5,1 mL ^e
0,80 a 0,89				4,6 mL ^e
0,70 a 0,79				4,0 mL ^e
0,60 a 0,69				3,4 mL ^e
0,50 a 0,59				2,9 mL ^e
0,40 a 0,49				2,3 mL

a.

Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,09 m².

b.

Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,39 m².



- c. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m² a 1,39 m².
- d. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m².

Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m² a 0,99 m².

Nuevas precauciones y advertencias:

Eventos Neurológicos

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

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

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

Infecciones

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

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

Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente.

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

Síndrome de Liberación de Citoquinas

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

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

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

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

Reacciones a la Infusión

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

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

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Leucoencefalopatía
Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Nuevas reacciones adversas:
Pivotales
Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursoros de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [ej., muy frecuente (≥ 10%), frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0.1% y < 1%), raro (≥ 0.01% y < 0.1%), muy raro (< 0.01%)].

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia ¹	Muy frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia ²	Muy frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofág	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
ica									
Trastornos cardíacos									
Taquicardia ⁷	Muy frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia ⁸	Muy frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁹	Muy frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ¹⁰	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirrubinemia ¹¹	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no	Muy frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
especificados									
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹²	Muy frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas ¹³	Muy frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobulinas ¹⁴	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento	Frecuente	7 (2,6)	3	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
en la fosfatasa alcalina en sangre			(1,1)						
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea ¹⁵	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción ¹⁶	Muy frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión ¹⁷	Muy frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión ¹⁸	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

- * Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.
- 1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
 - 2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
 - 3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
 - 4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
 - 5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
 - 6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
 - 7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
 - 8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
 - 9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
 - 10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
 - 11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
 - 12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
 - 13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl-transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
 - 14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
 - 15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
 - 16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
 - 17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
 - 18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia CIOMS	Cualquier grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del Sistema linfático		

Anemia ¹	Muy frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia ²	Muy frecuente	24 (34,3)
Leucopenia ³	Muy frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁴	Muy frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión ⁵	Muy frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión ⁶	Muy frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

- ¹ Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina
- ² Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia
- ³ Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos
- ⁴ Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia
- ⁵ Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.
- ⁶ Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización
La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [ej., muy frecuente (≥ 10%), frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0.1% y < 1%), raro (≥ 0.01% y < 0.1%), muy raro (< 0.01%)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Immunogenicidad

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA

ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante *in vitro*. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte las actividades de la enzima CYP450.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con Blincyto. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Blincyto, durante el tratamiento, y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B posterior al último ciclo de Blincyto.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2019 numeral 3.4.2.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, únicamente así:

Nuevas indicaciones:

Blincyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en pacientes adultos y pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

Nueva dosificación/ grupo etario:

Dosis y administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p.ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver la Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El peso del paciente es mayor o igual a 45 kg (Dosis fija)	El peso del paciente es menor a 45 kg (Dosis con base en la ASC)
<u>Ciclo 1 de inducción</u>		
Días 1-7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclo 2 de inducción</u>		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 3-5 de consolidación</u>		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6-9 de terapia de mantenimiento</u>		
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29-84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales
Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m ² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m ² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral
Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos ≥ 50% de blastos leucémicos en médula ósea o > 15.000/microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica.

Ajustes de Dosis
Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos

y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.

Toxicidad	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
Grado 4Suspenda Blincyto permanentemente.			
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (excluyendo infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo infradosis y sobredosis).

Cambio de la bolsa IV

La bolsa IV debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la administración, reconstitución, y preparación de Blincyto:

- Ver la sección infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

- Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.



- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto. Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa IV antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas IV y a los tubos IV.
- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar algunas de las dosis prescritas.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin DEHP, o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice tubos IV de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas de Infusión de Blincyto

Administración

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica, y debe tener una alarma.
- Las bolsas de infusión de Blincyto preparadas se deben infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) que se utilizará para purgar el tubo IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de Blincyto de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, ó
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas
 - Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas
 - Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas
- La solución de Blincyto se debe administrar utilizando tubos IV que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto o el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, Blincyto se debe infundir a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, cualquier solución de Blincyto que no se utilizó en la bolsa IV y los tubos IV deben ser desechados conforme con los requisitos locales.

Reconstitución de Blincyto

1. Agregue 3 mL de Agua Estéril para Inyección libre de conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa en el polvo liofilizado (lo que resulta en una concentración final de Blincyto de 12,5 mcg/mL).
 - No reconstituya Blincyto con la Solución Estabilizante IV.
2. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma. No agitar.
3. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24, 48, 72 o 96 Horas.

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 2 a 4 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 2 para pacientes que pesan 45 kg o más.
 - Tablas 3 y 4 para pacientes que pesan menos de 45 kg.
1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa IV.
 2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.
 3. Transfiera asépticamente Blincyto reconstituido en la bolsa IV que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte las Tablas 2 a 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido.
 4. Bajo condiciones asépticas, conecte el tubo IV a la bolsa IV con un filtro estéril en línea de 0,2 micras.
 - Asegúrese de que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.
 5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. Purgue el tubo IV solo con la solución preparada para infusión. No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.
 6. Almacene entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata.

Tabla 2. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL
Solución Estabilizante IV			5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido
9 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	0,83 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,7 mL
	72 horas	3,3 mL/hora	2,5 mL
	96 horas	2,5 mL/hora	3,3 mL ^a
28 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL ^a
	72 horas	3,3 mL/hora	8,0 mL ^b
	96 horas	2,5 mL/hora	10,7 mL ^c

- d. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 9 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora y dosis de 28 mcg/día durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora.
- e. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora.
- f. Se requieren 4 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 28 mcg/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora.

Tabla 3. Para Pacientes que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa IV para la Dosis de 5 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL
Solución Estabilizante IV				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m²)	Blincyto Reconstituido
5 mcg/m²/día	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	0,70 mL
			1,40 a 1,49	0,66 mL
			1,30 a 1,39	0,61 mL
			1,20 a 1,29	0,56 mL
			1,10 a 1,19	0,52 mL
			1,00 a 1,09	0,47 mL
			0,90 a 0,99	0,43 mL
			0,80 a 0,89	0,38 mL
			0,70 a 0,79	0,33 mL
			0,60 a 0,69	0,29 mL
			0,50 a 0,59	0,24 mL
			0,40 a 0,49	0,20 mL
5 mcg/m²/día	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	1,4 mL
			1,40 a 1,49	1,3 mL
			1,30 a 1,39	1,2 mL
			1,20 a 1,29	1,1 mL
			1,10 a 1,19	1,0 mL
			1,00 a 1,09	0,94 mL
			0,90 a 0,99	0,85 mL
			0,80 a 0,89	0,76 mL
			0,70 a 0,79	0,67 mL
			0,60 a 0,69	0,57 mL
			0,50 a 0,59	0,48 mL
			0,40 a 0,49	0,39 mL
5 mcg/m²/día	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,0 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	2,8 mL
			1,40 a 1,49	2,6 mL

5 mcg/m ² /día			1,30 a 1,39	2,4 mL
			1,20 a 1,29	2,3 mL
			1,10 a 1,19	2,1 mL
			1,00 a 1,09	1,9 mL
			0,90 a 0,99	1,7 mL
			0,80 a 0,89	1,5 mL
			0,70 a 0,79	1,3 mL
			0,60 a 0,69	1,2 mL
			0,50 a 0,59	0,97 mL
			0,40 a 0,49	0,78 mL

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes a Agregar en la Bolsa IV para la Dosis de 15 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL
Solución Estabilizante IV				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Tasa de Infusión	ASC (m ²)	Blincyto Reconstituido
15 mcg/m ² /día ^a	24 horas	10 mL/hora	1,50 a 1,59	2,1 mL
			1,40 a 1,49	2,0 mL
			1,30 a 1,39	1,8 mL
			1,20 a 1,29	1,7 mL
			1,10 a 1,19	1,6 mL
			1,00 a 1,09	1,4 mL
			0,90 a 0,99	1,3 mL
			0,80 a 0,89	1,1 mL
			0,70 a 0,79	1,00 mL
			0,60 a 0,69	0,86 mL
			0,50 a 0,59	0,72 mL
			0,40 a 0,49	0,59 mL
15 mcg/m ² /día ^a	48 horas	5 mL/hora	1,50 a 1,59	4,2 mL ^a
			1,40 a 1,49	3,9 mL ^a
			1,30 a 1,39	3,7 mL ^a
			1,20 a 1,29	3,4 mL ^a
			1,10 a 1,19	3,1 mL ^a
			1,00 a 1,09	2,8 mL
			0,90 a 0,99	2,6 mL
			0,80 a 0,89	2,3 mL
			0,70 a 0,79	2,0 mL
			0,60 a 0,69	1,7 mL
			0,50 a 0,59	1,4 mL
			0,40 a 0,49	1,2 mL
	72 horas	3,3 mL/hora	1,50 a 1,59	6,3 mL ^b
			1,40 a 1,49	5,9 mL ^b
			1,30 a 1,39	5,5 mL ^c

15 mcg/m ² /día a			1,20 a 1,29	5,1 mL ^c
			1,10 a 1,19	4,7 mL ^c
			1,00 a 1,09	4,2 mL ^c
			0,90 a 0,99	3,8 mL ^c
			0,80 a 0,89	3,4 mL ^c
			0,70 a 0,79	3,0 mL ^c
			0,60 a 0,69	2,6 mL
			0,50 a 0,59	2,2 mL
			0,40 a 0,49	1,8 mL
15 mcg/m ² /día a	96 horas	2,5 mL/hora	1,50 a 1,59	8,4 mL ^d
			1,40 a 1,49	7,9 mL ^d
			1,30 a 1,39	7,3 mL ^d
			1,20 a 1,29	6,8 mL ^d
			1,10 a 1,19	6,2 mL ^d
			1,00 a 1,09	5,7 mL ^d
			0,90 a 0,99	5,1 mL ^e
			0,80 a 0,89	4,6 mL ^e
			0,70 a 0,79	4,0 mL ^e
			0,60 a 0,69	3,4 mL ^e
			0,50 a 0,59	2,9 mL ^e
			0,40 a 0,49	2,3 mL

- e. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 48 horas a una tasa de 5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,09 m².
- f. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 1,39 m².
- g. Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 72 horas a una tasa de 3,3 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,70 m² a 1,39 m².
- h. Se requieren 3 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC mayor a 0,99 m².
- Se requieren 2 empaques de Blincyto para la preparación de una dosis de 15 mcg/m²/día infundida durante 96 horas a una tasa de 2,5 mL/hora para pacientes con una ASC de 0,50 m² a 0,99 m².

Nuevas precauciones y advertencias:

Eventos Neurológicos

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

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con LLA (Leucemia Linfoblástica Aguda) activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos



neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

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

Infecciones

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

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

Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente.

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

Síndrome de Liberación de Citoquinas

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

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

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

Reacciones a la Infusión

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

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

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.



Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo sub-dosificación y sobredosis).

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Nuevas reacciones adversas:

Pivotales
Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [ej., muy frecuente (≥ 10%), frecuente (≥ 1% y < 10%), no frecuente (≥ 0.1% y < 1%), raro (≥ 0.01% y < 0.1%), muy raro (< 0.01%)].

Reacción Adversa	Blinicyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia ¹	Muy frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia ²	Muy frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematofágica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia ⁷	Muy frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Pirexia ⁸	Muy frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁹	Muy frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ¹⁰	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepato biliares									
Hiperbilirrubinemia ¹¹	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos	Muy frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)

Reacción Adversa	Blinicyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
infecciones bacterianas							)		
Trastornos infecciosos virales	Muy frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹²	Muy frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas ¹³	Muy frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobulinas ¹⁴	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
de peso									
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mareo	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea ¹⁵	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción ¹⁶	Muy frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión ¹⁷	Muy frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)

Reacción Adversa	Blinicyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Hipertensión ¹⁸	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

- * Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.
1. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
 2. Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.
 3. Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.
 4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.
 5. Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.
 6. Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.
 7. Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
 8. Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
 9. Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.
 10. Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.
 11. Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
 12. Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
 13. El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyl-transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
 14. La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.
 15. Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.
 16. La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.
 17. La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.
 18. La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precusores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia CIOMS	Cualquier grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del Sistema linfático		
Anemia ¹	Muy frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia ²	Muy frecuente	24 (34,3)
Leucopenia ³	Muy frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁴	Muy frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión ⁵	Muy frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión ⁶	Muy frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

¹ Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina

² Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia

³ Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos

⁴ Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia

⁵ Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

⁶ Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [ej., muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), muy raro ($< 0.01\%$)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

- * Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.
- ** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad
Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante *in vitro*. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte las actividades de la enzima CYP450.

Inmunización
No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con Blincyto. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Blincyto,



durante el tratamiento, y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B posterior al último ciclo de Blincyto.

Adicionalmente, la Sala recomienda negar el inserto y la IPP por cuanto no se ajustan a las indicaciones aprobadas en el presente concepto.

3.4.2.8 OPDIVO® 100 mg/ 10 ml

Expediente : 20091924
Radicado : 20181131240 / 20191002949 / 20191022809
Fecha : 08/02/2019
Interesado : Bristol Myers Squibb De Colombia S.A.

Composición:

Cada vial de solución inyectable para infusión intravenosa contiene 100mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Nuevas indicaciones:

Tratamiento adyuvante del melanoma

Opdivo® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio iib/iiic y iv con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

Opdivo (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (cpnm o nsccl, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Opdivo, los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de egfr o alk deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones

Carcinoma de células renales

Opdivo (nivolumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (rcc, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (scchn)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (scchn, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Opdivo (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto. Precauciones y advertencias: Opdivo (nivolumab) puede provocar reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria. Descartar una etiología alternativa y administrar corticosteroides basado en la severidad de la reacción. Las reacciones adversas inmunomediadas pueden involucrar cualquier sistema orgánico; la mayoría de las reacciones adversas inmunomediadas clínicamente significativas reportadas a la fecha son neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, e hipotiroidismo e hipertiroidismo. Las reacciones adversas mediadas por la respuesta inmunitaria pueden ocurrir en cualquier momento durante o luego de la discontinuación de la terapia con Opdivo. Opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Opdivo. reacciones adversas: la reacción adversa más común (reportada en al menos el 20% de los pacientes con melanoma) fue erupción. Las reacciones adversas más comunes (reportadas en al menos el 20% de los pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas de tipo escamoso) fueron fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y constipación. Interacciones: no se han realizado estudios farmacocinéticos formales de interacciones medicamentosas con opdivo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora alcance respecto a la respuesta Auto No. 2018011971 emitido mediante Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.4.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de modificación de indicaciones para el producto de referencia.

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Nueva sección:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2018, numeral 3.2.4.1, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar los siguientes puntos para el producto de la referencia, así:

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

Opdivo® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

Opdivo está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Nueva dosificación:

Dosis recomendada para el RCC

La dosis recomendada de nivolumab en combinación con Yervoy® es nivolumab 3 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguido de Yervoy® 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos el mismo día, cada 3 semanas por 4 dosis. Después de completar 4 dosis de la combinación, administrar nivolumab como monoterapia a 3 mg/kg cada 2 semanas, administrado como infusión intravenosa durante 60 minutos hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. Consulte la Información Completa sobre Prescripción de nivolumab antes de iniciar tratamiento.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. MABTHERA 10MG/ML MABTHERA 500MG/50ML MABTHERA 1400MG/11.7ML

Expediente : 226777 / 20010363 / 20064605
Radicado : 20191116758 / 20191116766 / 20191116772
Fecha : 19/06/2019
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada mL de solución contiene 10 mg de Rituximab
Cada 50 mL de solución contiene 500 mg de Rituximab
Cada 11.7 mL de solución contiene 1400 mg de Rituximab

Forma farmacéutica:

Solución concentrada para infusión
Concentrado de solución para infusión
Solución inyectable

Indicaciones:

Para los expedientes 226777 / 20010363

Coadyuvante en el tratamiento de pacientes con Inh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. Mabthera en combinación con chop para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes. Tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células b, en combinación co quimioterapia a base de cvp. Mabthera en asociación con metrotexate en el tratamiento de la artritis reumatoidea activa. Terapia de mantenimiento con Inh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción. Tratamiento en primera línea de la leucemia linfocítica crónica (llc) en asociación con quimioterapia. Matbera® rituximab en asociación con quimioterapia para tratamiento de leucemia linfocítica crónica (llc) recidivante o refractaria. Tratamiento de la vasculitis activa grave asociada a anca (anticuerpos anticopasma de los neutrófilos) en combinación con glucocorticoides.

Para el expediente 20064605

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(t) 2948700
www.invima.gov.co





Mabthera® subcutáneo está indicado en linfoma no hodgkin, como: - coadyuvante en el tratamiento de pacientes con lnh de células b indoloro, en recaída o resistencia a la quimioterapia. - mabthera® en combinación con chop para tratamiento de pacientes con linfomas con células b grandes. - tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin indolente de células b, en combinación con quimioterapia a base de cvp. - terapia de mantenimiento con lnh folicular que hayan respondido al tratamiento de inducción.

Contraindicaciones:

Para los expedientes 226777 / 20010363

Pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente del producto o a las proteínas murinas.

Para el expediente 20064605

Contraindicaciones: mabthera®/rituximab iv/sc está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al rituximab, a cualquiera de los excipientes del producto o a proteínas murinas. Precauciones y advertencias: reacciones relacionadas con la administración de mabthera/rituximab sc (sólo indicación del linfoma no hodgkin). Todos los pacientes siempre deben recibir su primera dosis de mabthera®/rituximab por administración intravenosa con el fin de evitar una administración irreversible de la dosis completa mabthera®/rituximab sc durante el ciclo 1. Durante este ciclo, el paciente tendría el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión que se puede tratar efectivamente retardando o deteniendo la infusión. La formulación subcutánea sólo debe administrarse en los ciclos secundarios o posteriores. Los pacientes que no puedan recibir la dosis completa de infusión iv de mabthera®/rituximab, deben seguir recibiendo los ciclos posteriores con mabthera®/rituximab iv. En los pacientes que puedan recibir la dosis completa de infusión iv mabthera®/rituximab, los ciclos posteriores de mabthera®/rituximab pueden administrarse por vía subcutánea mediante la formulación sc mabthera®. Al igual que con la formulación intravenosa, mabthera®/rituximab sc debe ser administrado en un ambiente en el que el equipo completo de reanimación esté disponibles de inmediato y bajo la estrecha supervisión de un profesional de la salud. La premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico debe administrarse siempre antes de cada dosis de la formulación sc mabthera®/rituximab. La premedicación con glucocorticoides también debe ser considerada. Aunque no se han observado eventos sugestivos de reacciones severas de hipersensibilidad o síndrome de liberación de citoquinas después de la administración subcutánea en el programa de desarrollo, los pacientes deben ser instruidos para contactar a su médico de cabecera de inmediato si se presentan síntomas. Trastornos pulmonares los trastornos pulmonares han consistido en hipoxia, infiltrados pulmonares e insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de ellos estuvieron precedidos de broncospasmo y disnea graves. En ciertos casos, los síntomas empeoraron progresivamente, mientras que en otros hubo una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico. Por ello, si un paciente presenta trastornos pulmonares u otros síntomas graves asociados a la infusión, se lo debe mantener bajo estrecha vigilancia hasta la total resolución de los síntomas. Dado que el riesgo es mayor en los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral de los pulmones, su tratamiento requiere especial precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de infiltración intersticial pulmonar o edema, visibles en una radiografía de tórax. Habitualmente, este síndrome se manifiesta dentro de la primera o segunda hora de haber comenzado la primera infusión. En caso de trastornos pulmonares graves, la infusión ha de retirarse inmediatamente y debe instaurarse un tratamiento agresivo de los síntomas. Lisis tumoral aguda mabthera®/rituximab iv/sc interviene en la lisis rápida de células cd20+ benignas y malignas. En pacientes con cifras altas de linfocitos malignos circulantes se han descrito signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hipercalcemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda o concentraciones altas de ldh) compatibles con el

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



síndrome de lisis tumoral (slt) tras la primera infusión de mabthera®/rituximab iv. Se considerará la conveniencia de profilaxis del slt en los pacientes en riesgo de lisis tumoral aguda (pacientes con una masa tumoral grande o un número alto [$> 25 \times 10^9/l$] de células malignas en circulación, por ejemplo los pacientes con llc o lcm). A tales pacientes se los mantendrá en estrecha vigilancia y se realizarán los análisis de laboratorio pertinentes. Los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral aguda deben recibir el tratamiento médico pertinente. En un número limitado de casos, tras el tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas se ha administrado mabthera®/rituximab iv junto con un tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral. Trastornos cardiovasculares dada la posibilidad de hipotensión durante la administración de mabthera®/rituximab iv/sc, debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensiva desde 12 horas antes de la administración hasta el final de la misma. Se han descrito angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo auricular y fibrilación, en pacientes tratados con mabthera®/rituximab iv/sc. Por consiguiente, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía. Vigilancia del hemograma aunque mabthera®/rituximab no es mielosupresor en monoterapia, s el tratamiento de pacientes con cifras de neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$ o de plaquetas $< 75 \times 10^9/l$ exige especial precaución, ya que hasta la fecha es limitada la experiencia clínica en tales pacientes. Mabthera/rituximab se ha administrado a pacientes sometidos a autotrasplante de médula ósea, así como a otros grupos de riesgo con probable hipofunción medular, sin que indujera mielotoxicidad. Se debe considerar la necesidad de hemogramas completos de forma periódica, incluyendo recuento de plaquetas, durante la monoterapia con mabthera®/rituximab. Cuando mabthera®/rituximab se administra en combinación con quimioterapia chop o cvp, deben realizarse hemogramas completos de acuerdo a la práctica médica habitual. Infecciones no debe iniciarse el tratamiento con mabthera®/rituximab iv/sc en pacientes con infecciones graves activas. Hepatitis b se han notificado casos de reactivación de una hepatitis b, incluidos informes de hepatitis fulminante, algunos de ellos letales, en sujetos que estaban recibiendo rituximab, aunque la mayoría de ellos también estaban expuestos a quimioterapia citotóxica. Tanto la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores confusos en los informes. La prueba para la detección de la hepatitis b (vhb) se debe realizar en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con mabthera®/rituximab según las directrices locales. Los pacientes con enfermedad activa contra la hepatitis b no deben ser tratados con mabthera®/rituximab. Los pacientes con serología positiva para hepatitis b deben consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de comenzar el tratamiento y deben ser monitoreados y administrados siguiendo las normas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis b. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (lemp) durante la utilización de mabthera®/rituximab en pacientes con lnh o llc. La mayoría de los pacientes habían recibido mabthera®/rituximab en asociación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con lnh o llc deben considerar la posibilidad de lemp en el diagnóstico diferencial de los que refieran síntomas neurológicos; la consulta de un neurólogo debe considerarse clínicamente indicada. reacciones cutáneas: reacciones graves de la piel tales como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de stevens-johnson, algunos con desenlace fatal, se ha informado. En caso de tal evento, el tratamiento debe ser interrumpido. La re-administración de la dosis debe ser cuidadosamente evaluada con base en el perfil riesgo-beneficio individual del paciente. Inmunización no se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos tras el tratamiento con mabthera®/rituximab iv/sc; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos. Los pacientes tratados con mabthera®/rituximab iv/sc pueden recibir vacunas de virus no vivos. Ahora bien, dado el caso pueden disminuir las tasas de respuesta. En un estudio no aleatorizado, pacientes con lnh de bajo grado recidivante tratados con mabthera®/rituximab iv en monoterapia presentaron una tasa de respuesta menor que sujetos de control sanos no tratados a la vacunación con antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y neoantígeno klh (keyhole limpet haemocyanin) (4% frente al 76% en la evaluación de un

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aumento a más del doble del título de anticuerpos). Los títulos preterapéuticos medios de anticuerpos contra diversos antígenos (*streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvieron durante un mínimo de 6 meses tras el tratamiento con mabthera®/rituximab iv.

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
- Información para prescribir version CDS 31.0 Dic 2018

Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Formulaciones intravenosa y subcutánea

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación (i.v. o s.c.) y la dosis farmacéutica correctas, tal como se le haya recetado.

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

Premedicación y medicación profiláctica:

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

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes con AR PV o GPA/PAM del adulto o pediátricos deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía i.v., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de MabThera i.v.

En los pacientes con LNH o LLC, también se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si MabThera no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes adultos o pediátricos con GPA/PAM o PV antes del tratamiento con MabThera i.v. y después del mismo, según proceda, de acuerdo con las guías de práctica clínica locales.

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea $>25 \times 10^9/l$, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg i.v., poco antes de la administración de MabThera, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citosinas.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

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

Formulación intravenosa

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La formulación i.v. de MabThera no debe administrarse por vía s.c. Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección i.v. lenta o rápida

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

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

Infusiones intravenosas posteriores:

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

Formulación subcutánea

La formulación s.c. de MabThera no debe administrarse por vía i.v.

MabThera s.c. 1.400 mg debe usarse exclusivamente en el linfoma no hodgkiniano (LNH).

MabThera s.c. debe inyectarse subcutáneamente en la pared abdominal y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa o dura o en zonas donde haya lunares o cicatrices. No se dispone de datos sobre la aplicación de la inyección en otros lugares del cuerpo, por lo que las inyecciones se limitarán a la pared abdominal.

Si durante el tratamiento con MabThera s.c. es preciso administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

La inyección de MabThera 1400 mg s.c. debe administrarse en un tiempo de aproximadamente 5 minutos.

Si se interrumpe una inyección puede reanudarse o puede usarse otro lugar, si fuera apropiado.

Dosis habitual

Linfoma no hodgkiniano de bajo grado o folicular:

Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

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

☐ Tratamiento de combinación por vía intravenosa

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

8 ciclos de R i.v. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R i.v. MCP (28 días/ciclo);

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

6 ciclos de R i.v. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

MabThera i.v. debe administrarse el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a MabThera i.v. pueden recibir MabThera i.v. en una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal, administrada en infusión i.v. 1 vez por semana durante 4 semanas

Terapia de mantenimiento:

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

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

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión i.v. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación s.c. sólo se debe administrar en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

Primera administración intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión i.v. en una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal

Administraciones posteriores: formulación subcutánea

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis i.v. completa. En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación de MabThera s.c.

Tratamiento inicial:

☐ Monoterapia por vía subcutánea

La dosis recomendada de MabThera s.c. usado como monoterapia en pacientes adultos es la inyección s.c. en una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, una vez por semana durante 3 semanas, tras haber recibido MabThera i.v. en la semana 1 (1.^a semana con MabThera i.v. y luego 3 semanas con MabThera s.c.: 4 semanas en total).

☐ Tratamiento de combinación por vía subcutánea

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MabThera s.c. se administrará el día 0 o el día 1 de cada ciclo de quimioterapia después de la administración del glucocorticoide de la quimioterapia, si fuera pertinente.

La dosis recomendada en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal de MabThera i.v. (R i.v.) en el primer ciclo, y posteriormente inyección s.c. de MabThera (R s.c) en una dosis fija de 1.400 mg independientemente de la superficie corporal del paciente.

- ☐ Primer ciclo de R i.v. con CVP + 7 ciclos de R s.c. con CVP (21 días/ciclo)
- ☐ Primer ciclo de R i.v. con MCP + 7 ciclos de R s.c. con MCP (28 días/ciclo)
- ☐ Primer ciclo de R i.v. con CHOP + 7 ciclos de R s.c. con CHOP (21 días/ciclo); o un total de 6 ciclos (primer ciclo con R i.v. y luego 5 ciclos con R s.c.) si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos.
- ☐ Primer ciclo de R i.v. con CHVP-interferón + 5 ciclos de R s.c. con CHVP-interferón (21 días/ciclo),

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido a MabThera i.v. o s.c. inicialmente pueden ser tratados de nuevo con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg, administrada en una inyección s.c. 1 vez por semana, después de una primera administración de MabThera en infusión i.v. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal (1.^a semana con R i.v., luego 3 semanas con R s.c.: 4 semanas en total)

Terapia de mantenimiento

Los pacientes no tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 administraciones en total).

Los pacientes que han sufrido una recidiva después del tratamiento de inducción o que no han respondido a él pueden recibir terapia de mantenimiento con MabThera s.c. en una dosis fija de 1400 mg 1 vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 administraciones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes:

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, MabThera i.v. debe usarse en combinación con el esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de MabThera i.v. es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de MabThera i.v. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de MabThera i.v. de 90 minutos durante el resto del esquema quimioterápico (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya



cifra de linfocitos circulantes sea $>5.000/\text{mm}^3$ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Formulación subcutánea (1.400 mg)

Todos los pacientes deben recibir siempre la primera dosis de MabThera por vía i.v. Durante el primer ciclo, el paciente corre el mayor riesgo de sufrir una reacción relacionada con la infusión o la administración. Comenzar el tratamiento con la infusión i.v. de MabThera permite el manejo de las reacciones relacionadas con la infusión o la administración reduciendo la velocidad de infusión o deteniendo la infusión. La formulación s.c. solo se administrará en el segundo ciclo o en ciclos posteriores.

En pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes, MabThera s.c. 1400 mg debe usarse en combinación con el esquema quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona y vincristina)

Primera administración: formulación intravenosa:

La primera administración de MabThera debe hacerse siempre mediante infusión i.v. en una dosis de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal.

Administraciones posteriores: formulaciones subcutáneas:

Los pacientes que no pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, seguirán recibiendo MabThera i.v. en los ciclos posteriores hasta que se administre satisfactoriamente una dosis i.v. completa. En los pacientes que pueden recibir la dosis completa de MabThera i.v. en infusión, la segunda dosis o las dosis posteriores de MabThera pueden administrarse por vía s.c. usando la formulación de MabThera s.c.

La dosis recomendada de MabThera s.c. es una dosis fija de 1400 mg, independientemente de la superficie corporal del paciente, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos (primer ciclo de R i.v. con CHOP + 7 ciclos de R s.c. con CHOP; 8 ciclos en total) después de la administración i.v. del componente glucocorticoide de CHOP.

Leucemia linfocítica crónica

Formulación intravenosa

La dosis recomendada de MabThera i.v. en combinación con quimioterapia en pacientes sin tratamiento previo y pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento es de $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal administrados el día 1 del primer ciclo de tratamiento, seguidos por $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal administrados el día 1 de cada ciclo posterior, durante 6 ciclos en total. La quimioterapia debe administrarse después de la infusión de MabThera i.v.

Artritis reumatoide (AR):

Formulación intravenosa solamente

Un ciclo de MabThera i.v. consta de 2 infusiones i.v. de 1.000 mg. La dosis recomendada de MabThera es de 1.000 mg en infusión i.v., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión i.v. de 1.000 mg. La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

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

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

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

Vasculitis asociada a ANCA (VAA): Pacientes adultos con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

Formulación intravenosa solamente

Inducción de la remisión:

La dosis recomendada de MabThera i.v. para el tratamiento de pacientes adultos con GPA y PAM activas graves es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión i.v. (v. el subapartado Velocidad de infusión de la formulación intravenosa, más atrás) 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona por vía i.v. durante 1 a 3 días en dosis de 1000 mg al día, en combinación con MabThera i.v., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación se administrará prednisona por vía oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el ciclo de tratamiento de inducción de 4 semanas con MabThera i.v. y después del mismo.

Terapia de mantenimiento:

Tras la inducción de la remisión con MabThera i.v., la terapia de mantenimiento se iniciará no antes de transcurridas 16 semanas desde la última infusión i.v. de MabThera.

Tras la inducción de la remisión con otros inmunodepresores habituales, la terapia de mantenimiento con MabThera i.v. debe iniciarse durante el periodo de 4 semanas siguiente a la remisión de la enfermedad.

Se administrarán dos infusiones i.v. de 500 mg de MabThera i.v. con un intervalo de dos semanas entre ellas, seguidas posteriormente de una infusión i.v. de 500 mg en los meses 6, 12 y 18 y luego cada 6 meses en función de la evaluación clínica.

Pacientes pediátricos con granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM):

Formulación intravenosa solamente

La posología recomendada de MabThera i.v. para el tratamiento de los pacientes pediátricos con GPA/PAM activas es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados mediante infusión i.v. una vez a la semana durante 4 semanas.

Antes de la primera infusión i.v. de MabThera, debe administrarse metilprednisolona i.v., con tres dosis de 30 mg/kg una vez al día (sin superar la cantidad de 1 g/día), para tratar los síntomas de vasculitis. Pueden administrarse hasta otras tres dosis adicionales de 30 mg/kg i.v. una vez al día de metilprednisolona antes de la primera infusión i.v. de MabThera.

Una vez finalizada la administración de metilprednisolona i.v., los pacientes deben recibir prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día (sin superar 60 mg/kg) que se reducirá de forma gradual hasta retirarla, lo más rápidamente posible, según sea clínicamente necesario.

Pénfigo vulgar:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formulación intravenosa solamente

La posología recomendada de MabThera i.v. para el tratamiento del pénfigo vulgar es de 1000 mg administrados mediante una infusión i.v., seguida dos semanas más tarde de una segunda infusión de 1000 mg i.v. en combinación con un ciclo de glucocorticoides cuya dosis se reduce progresivamente.

Terapia de mantenimiento:

Las infusiones de mantenimiento de 500 mg i.v. deben administrarse en el mes 12 y luego cada 6 meses en función de la evaluación clínica del paciente.

Tratamiento de la recidiva:

En caso de recidiva durante el tratamiento con MabThera i.v., pueden administrarse al paciente 1000 mg por vía i.v. El profesional sanitario deberá considerar también la posible conveniencia de reanudar o aumentar la dosis de glucocorticoides del paciente en función de la evaluación clínica.

Las infusiones posteriores no pueden administrarse antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde la infusión anterior.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría:

No se recomiendan ajustes de la dosis en los pacientes pediátricos (≥ 2 a < 18 años de edad) con GPA/PAM activas.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MabThera i.v. en niños y adolescentes (≥ 2 a < 18 años) en indicaciones distintas de la GPA/PAM activas.

MabThera i.v. no debe usarse en pacientes pediátricos con GPA/PAM activas de edad < 2 años

Uso en geriatría:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad ≥ 65 años.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no acepta la modificación de dosificación ya que incluye indicaciones no aprobadas.

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora indica que para la modificación de indicaciones debe surtir el trámite correspondiente de acuerdo a la normatividad sanitaria vigente.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 HYPERTET®

Expediente : 20050932
Radicado : 20191118578
Fecha : 21/06/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada jeringa prellenada por 1mL contiene Inmunoglobulina Humana antitetánica Gamaglobulina 90%, con potencia mínima antitetánica de 250U/mL

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

HyperTET® S/D se encuentra indicado para la profilaxis contra el tétanos después de una herida en pacientes con inmunización incompleta o reciente.

Contraindicaciones:

El riesgo de la enfermedad del tétanos una vez aparece es tal, que la administración del fármaco prima sobre cualquier contraindicación que éste pudiera tener.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

General

HyperTET® S/D no debe ser administrado intravenosamente. La inyección intravenosa de inmunoglobulina concebida para uso intramuscular puede, ocasionalmente, ocasionar una caída precipitosa de la presión sanguínea, y un cuadro no diferente a la anafilaxis. Las inyecciones sólo deben ser hechas intramuscularmente y debe tenerse cuidado de tirar del émbolo de la jeringa antes de inyectar a fin de cerciorarse de que la aguja no se encuentra en un vaso sanguíneo. Las inyecciones intramusculares son preferiblemente administradas en el músculo deltoides de la parte superior del brazo o en la cara lateral del músculo del muslo. La región glútea no debe ser usada como sitio de inyección debido al riesgo de lesionar al nervio ciático.

La quimioprofilaxis contra el tétanos no es práctica ni útil en el manejo de heridas. La limpieza de las heridas, la debridación cuando se encuentra indicada, y la inmunización apropiada son importantes. La necesidad de toxoide tetánico (inmunización activa) con o sin TIG (inmunización pasiva), depende tanto de la condición de la herida como del historial de vacunación del paciente. Raramente se ha presentado tétanos entre personas con documentación de haber recibido una serie primaria de inyecciones de toxoide. No debe hacerse pruebas dérmicas. La inyección intradérmica de soluciones concentradas de IgG frecuentemente causa un área localizada de inflamación que puede ser malinterpretada como una reacción alérgica positiva. En realidad, esto no representa una alergia; más bien, es una irritación tisular localizada. La mala interpretación de los resultados de tales pruebas puede llevar al médico a no administrar la antitoxina humana necesaria para un paciente que de hecho no es alérgico a este material. Las verdaderas respuestas alérgicas a la IgG humana administrada de la manera intramuscular prescrita son raras. Aunque las reacciones sistémicas a las preparaciones de inmunoglobulina humana son raras, debe disponerse de epinefrina para tratar reacciones anafilácticas agudas.

Advertencias

HyperTET® S/D es hecho a partir de plasma humano. Los productos hechos a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (CJD) que pueden causar enfermedad. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante la selección de los donantes de plasma en busca de exposición previa a ciertos virus, haciendo pruebas en busca de la presencia de ciertas infecciones virales en curso, y mediante la inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, dichos productos pueden aún potencialmente transmitir enfermedades. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan encontrarse presentes en dichos productos. Los individuos que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente hepatitis C. TODA infección que un médico considere que ha sido posiblemente transmitida por este producto debe ser reportada por el médico o por otro proveedor de cuidados de salud a Grifols Therapeutics LLC. [1-800-520-2807].

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, antes de prescribirlo o administrarlo al paciente.

HyperTET® S/D debe ser administrado con cautela a pacientes con historial de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana.

En pacientes que tienen trombocitopenia severa o cualquier trastorno de la coagulación que pueda contraindicar inyecciones intramusculares, HyperTET® S/D debe ser administrado sólo si los beneficios esperados superan a los riesgos.

Reacciones adversas:

A veces pudiera notarse un ligero dolor en el sitio de inyección y ligera elevación de la temperatura. La sensibilización a inyecciones repetidas de inmunoglobulina humana es extremadamente rara.

En el curso de inyecciones rutinarias de grandes números de personas con inmunoglobulina ha habido unos pocos casos aislados de edema angioneurótico, síndrome nefrótico y choque anafiláctico después de la inyección.

Interacciones:

Los anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina pudieran interferir con la respuesta a vacunas de virus vivos tales como aquellas contra el sarampión, parotiditis, polio y rubéola. Por tanto, el uso de tales vacunas debe ser pospuesto hasta aproximadamente 3 meses después de la administración de Inmunoglobulina Antitetánica (Humana) - HyperTET® S/D.

No se sabe de interacciones con otros productos.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Esquema de rutina de dosis profiláctica:

Adultos y niños de 7 años de edad o más: HyperTET® S/D, 250 unidades debe ser administrado mediante inyección intramuscular profunda. Al mismo tiempo, pero en una extremidad diferente y con una jeringa separada, debe administrarse los Toxoides Tetánico y Diftérico Adsorbidos (Para Uso en Adultos) (Td). Los adultos con historial incierto de haber completado una serie primaria de vacunación deben recibir una serie primaria usando el toxoide Td combinado. Para asegurar una protección continuada, debe administrarse dosis de refuerzo de Td cada 10 años.

Niños de menos de 7 años de edad: en niños pequeños la dosis profiláctica de rutina de HyperTET® S/D puede ser calculada mediante el peso corporal (4.0 unidades/kg). Sin embargo, puede ser aconsejable administrar la totalidad del contenido de la jeringa de HyperTET® S/D (250 unidades) independientemente del tamaño del niño, dado que teóricamente la misma cantidad de toxina será producida en el cuerpo de un niño por el organismo del tétanos infectante que la que sería producida en el cuerpo de un adulto. Al mismo tiempo, pero en una extremidad diferente y con una jeringa diferente, debe administrarse Toxoides Diftérico y Tetánico y Vacuna contra Pertussis Adsorbida (DTP) o Toxoides Diftérico y Tetánico Adsorbidos (DT) (para uso pediátrico), si la vacuna contra pertussis se encuentra contraindicada, debe administrarse según el inserto de producto del fabricante.

Nota: la inyección única de toxoide tetánico sólo inicia la serie para producir inmunidad activa en quien la recibe. El médico debe subrayarle al paciente la necesidad de inyecciones adicionales de toxoide en 1 mes y en 1 año. Sin esto, la serie de inmunización activa se encuentra incompleta. Si existe una contraindicación para usar preparaciones conteniendo toxoide tetánico para una persona que no ha completado una serie primaria de inmunización

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

con toxoide tetánico y esa persona tiene una herida que no es ni limpia ni menor, sólo debe administrarse inmunización pasiva usando inmunoglobulina antitetánica.

Debe hacerse un intento exhaustivo para determinar si un paciente ha completado su vacunación primaria. Los pacientes con historiales de vacunación previa desconocidos o inciertos deben ser considerados como que no han recibido dosis previas de toxoide tetánico. Los pacientes que no han completado una serie primaria pueden requerir toxoide tetánico e inmunización pasiva al momento de la limpieza y debridación de la herida.

La siguiente tabla es una guía resumida para la profilaxis contra el tétanos en el manejo de heridas:

Guía para la profilaxis contra el tétanos en el manejo de heridas

Historial de inmunización contra el tétanos (dosis)	Heridas menores, limpias		Todas las demás heridas *	
	Td †	TIG ‡	Td	TIG
Incierto o menos de 3	Sí	No	Sí	Si
3 ó más §	No	No	No ¶	No

* Tales como, pero sin limitarse a, heridas contaminadas con polvo, heces, tierra, y saliva; heridas punzantes, avulsiones; y heridas resultantes de misiles, aplastamiento, quemaduras y congelamiento.

† Toxoides diftérico y tetánico de tipo para adultos. Si el paciente tiene menos de 7 años de edad, se prefiere DT o DTP más que el toxoide tetánico solo. Para personas de ≥ 7 años de edad, se prefiere Td más que el toxoide tetánico solo (véase Dosis y Administración).

‡ Inmunoglobulina Antitetánica (Humana).

§ Si sólo se ha recibido 3 dosis de toxoide tetánico líquido, debe administrarse una cuarta dosis de toxoide, preferiblemente un toxoide adsorbido.

|| Sí, si han transcurrido más de 10 años desde la última dosis.

¶ Sí, si han transcurrido más de 5 años desde la última dosis (refuerzos más frecuentes no son necesarios y pueden acentuar los efectos colaterales).

Tratamiento de casos activos de tétanos:

La terapia estándar para el tratamiento del tétanos activo incluyendo el uso de HyperTET® S/D debe ser implementada inmediatamente. La dosis debe ser ajustada según la severidad de la infección.

Sobredosis

Aunque no se dispone de datos, la experiencia clínica con otras preparaciones de inmunoglobulina sugiere que las únicas manifestaciones serían dolor y sensibilidad en el sitio de inyección.

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

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Versión 3054784 (Rev. May-2019) allegado mediante radicado No. 20191118578

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 de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 2.0 del PGR, por tratarse de una renovación, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de control de calidad por parte del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.2 HYPERRAB®

Expediente : 20053162
Radicado : 20191130043
Fecha : 10/07/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición:

Cada vial por 2 mL contiene 16,5% de proteínas de Inmunoglobulina Humana con potencia antirrábica 300,00UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Hyperrab® se encuentra indicado para la inmunización pasiva contra el virus de la rabia después de una exposición o mordedura por animales. Simultáneamente la administración de una vacuna para la inmunización activa contra la Rabia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Se desconoce la seguridad de este producto en mujeres embarazadas y en población pediátrica.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

General

HyperRAB S/D no debe ser administrado intravenosamente debido al potencial para reacciones serias. Aunque las reacciones sistémicas a las preparaciones de inmunoglobulina son raras, debe tenerse disponible epinefrina para el tratamiento de síntomas anafilactoides agudos.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros anticuerpos en la preparación de HyperRAB S/D pueden interferir con la respuesta a vacunas vivas tales como aquellas contra el sarampión, parotiditis, polio o rubéola. Por tanto, la inmunización con vacunas vivas no debe ser administrada dentro de 3 meses después de la administración de HyperRAB S/D.

Embarazo

No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Advertencias

La Inmunoglobulina antirrábica (Humana) — HyperRAB® S/D es hecho a partir de plasma humano. Los productos hechos a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (CJD) que pueden causar enfermedad. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante la selección de los donantes de plasma en busca de exposición previa a ciertos virus, haciendo pruebas en busca de la presencia de ciertas infecciones virales en curso, y mediante la inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, dichos productos pueden aún potencialmente transmitir enfermedades. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan encontrarse presentes en dichos productos. Los individuos que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente hepatitis C. TODA infección que un médico considere que ha sido posiblemente transmitida por este producto debe ser reportada por el médico o por otro proveedor de cuidados de salud a Grifols.

El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, ante de prescribirlo o administrarlo al paciente.

HyperRAB S/D debe ser administrado con cautela a pacientes con historial de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana.

El médico tratante que desee administrar HyperRAB S/D a personas con deficiencia aislada de inmunoglobulina A (IgA) debe sopesar los beneficios de la inmunización contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad. Dichas personas tienen mayor posibilidad de desarrollar anticuerpos a IgA y pudieran presentar reacciones anafilácticas a la administración subsiguiente de productos de sangre que contengan IgA.

Al igual que con todas las preparaciones administradas por vía intramuscular, pueden encontrarse complicaciones de sangrado en pacientes con trombocitopenia u otro trastorno hemorrágico.

Reacciones adversas:

En ocasiones puede observarse dolor en el sitio de inyección y ligeras elevaciones en la temperatura. En pacientes con deficiencia de inmunoglobulina se ha presentado ocasionalmente sensibilización a inyecciones repetidas. Edema angioneurótico, erupción de la piel, síndrome nefrótico, y choque anafiláctico han sido raramente reportados después de la inyección intramuscular, de manera que una relación causal entre la inmunoglobulina y estas reacciones no es clara.

Interacciones:

No debe administrarse dosis repetidas de HyperRAB S/D una vez que el tratamiento con la vacuna ha sido iniciado ya que esto pudiera impedir la expresión completa de la inmunidad activa esperada de la vacuna antirrábica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
La vacuna antirrábica e HyperRAB® S/D deben ser administrados a todas las personas de las que se sospeche exposición a la rabia con una excepción: las personas que han sido previamente inmunizadas con vacuna contra la rabia y que tienen un título adecuado confirmado de anticuerpos contra la rabia deben recibir sólo la vacuna. HyperRAB® S/D debe ser administrado tan pronto como sea posible después de la exposición, pero puede ser administrado hasta el octavo día después de que se dio la primera dosis de vacuna.

Las recomendaciones para el uso de inmunización pasiva y activa después de la exposición a un animal sospechoso de tener rabia han sido detalladas por el Comité Asesor Sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Cada exposición a una posible infección por rabia debe ser evaluada individualmente.

La dosis recomendada para HyperRAB S/D es de 20 UI/kg (0.133 mL/kg) de peso corporal administrada preferiblemente el momento de la primera dosis de vacuna. Puede también administrarse durante el período comprendido hasta el 7º día después que se ha administrado la primera dosis de vacuna. De ser anatómicamente factible, hasta la dosis completa de HyperRAB S/D debe ser exhaustivamente infiltrada en el área alrededor de la herida y el resto debe ser administrado intramuscularmente en el músculo deltoides de la parte superior del brazo o en la cara lateral del músculo del muslo. La región glútea no debe ser usada como sitio de inyección debido al riesgo de lesión al nervio ciático. HyperRAB S/D nunca debe ser administrado en la misma jeringa o aguja o en el mismo sitio anatómico que la vacuna.

Esquema de profilaxis antirrábica postexposición—Estados Unidos, 1999

Estatus de vacunación	Tratamiento	Régimen *
No previamente vacunado	Limpieza de la herida	Todo tratamiento postexposición debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente virucida, tal como la solución de yoduro de povidona, debe ser utilizado para irrigar las heridas.
	RIG	Administre 20 UI/kg de peso corporal. De ser anatómicamente factible, la dosis completa debe ser infiltrada alrededor de la(s) herida(s) y cualquier volumen remanente debe ser administrado IM en un sitio anatómico distante de la administración de la vacuna. Además, no debe administrarse RIG en la misma jeringa que la vacuna. Debido a que RIG pudiera suprimir parcialmente la producción activa de anticuerpos, no debe administrarse más que la dosis recomendada.
	Vacuna	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL IM (área deltoides †), una en cada uno de los días 0 ‡, 3, 7, 14, y 28.
Previamente vacunado †	Limpieza de la herida	Todo tratamiento postexposición debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente virucida, tal como la solución de yoduro de povidona, debe ser utilizado para irrigar las heridas.
	RIG	No debe administrarse RIG.
	Vacuna	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL IM (área deltoides †), una en cada uno de los días 0 ‡ y 3.

HDCV = vacuna de células diploides humana; PCEC = vacuna purificada de células de embrión de pollo; RIG= inmunoglobulina antirrábica; RVA = vacuna antirrábica adsorbida; IM, intramuscular

* Estos regímenes son aplicables para todos los grupos de edad, incluyendo niños.
† El área deltoidea es el único lugar aceptable de vacunación para adultos y niños mayores. Para niños más jóvenes, puede utilizarse la cara lateral del muslo. La vacuna nunca debe ser administrada en el área glútea.

§ El día 0 es el día en que se administró la primera dosis de vacuna.

¶ Cualquier persona con historial de vacunación preexposición con HDCV, RVA, o PCEC; profilaxis postexposición previa con HDCV, RVA, o PCEC; o vacunación previa con cualquier otro tipo de vacuna antirrábica e historial documentado de respuesta de anticuerpos a la vacunación previa.

Embarazo No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión Rer.May 2019 allegado mediante radicado No. 20191130043

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 de riesgos (PGR), una vez revisada la versión 2.4 del PGR, por tratarse de una renovación, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.

Así mismo, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de control de calidad por parte del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.3 NOVORAPID® 100 U/ML

Expediente : 19910693
Radicado : 20191122969
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 600nmol de Insulina Asparta

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o al alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Antes de viajar a regiones con diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar a su médico, ya que esto podría suponer que el paciente tenga que administrar la insulina y comer a horas distintas.

Hiper glucemia

La dosificación inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en el caso de la diabetes mellitus tipo 1, puede conllevar a hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, resequedad bucal, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En el caso de la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiper glucémicos sin tratar provocan cetoacidosis, que es potencialmente mortal.

Hipog lucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planeado pueden producir hipog lucemia. Se debe ser cauteloso especialmente con los niños, para que las dosis de insulina correspondan (especialmente en el tratamiento basal-bolo) con el consumo de alimentos, la actividad física y el nivel de glucemia actual para minimizar el riesgo de hipog lucemia. Se puede producir hipog lucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación el requerimiento de insulina, ver secciones Reacciones adversas y Sobredosis.

Los pacientes cuyo control de glucemia mejora significativamente, por ejemplo, debido a la intensificación del tratamiento con insulina, pueden experimentar cambios en los síntomas habituales de advertencia de hipog lucemia y es necesario que estén informados acerca de la posibilidad de que ocurran tales cambios. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Una consecuencia de la farmacodinámica de los análogos de insulina de acción rápida es que si se produce una hipog lucemia, ésta puede ocurrir más rápidamente después de la inyección, en comparación con la insulina humana soluble.

Dado que NovoRapid® se debe administrar en relación inmediata con una comida, es necesario tener en cuenta el rápido inicio de la acción en pacientes con enfermedades concomitantes o con medicamentos con los cuales se espera una absorción tardía del alimento. Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, usualmente aumentan la necesidad de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones y el hígado o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden hacer necesarios cambios en la dosis de insulina.

Cuando los pacientes se cambian entre diferentes tipos de insulina, los primeros síntomas de advertencia de hipog lucemia pueden ser menos evidentes que los experimentados con la insulina anterior.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con NovoRapid® se producen principalmente por el efecto farmacológico de la insulina. La frecuencia de la hipog lucemia puede variar dependiendo de la población de pacientes, la pauta posológica y el nivel de control glucémico, ver más adelante las reacciones adversas al medicamento seleccionadas.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías refractivas, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito). A menudo estas reacciones son de naturaleza transitoria. Una mejoría rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejoría súbita en el control glucémico se puede asociar con un deterioro temporal de la retinopatía diabética, no obstante, la mejoría del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de evolución de la retinopatía diabética.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en datos de estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1,000 a <1/100); rara (>1/10.000 a <1/1.000); muy rara (<1/10.000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente - Urticaria, exantema, erupciones cutáneas
	Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuente - Reacciones en el sitio de inyección
	Poco frecuente - Edema

Reacciones adversas al medicamento de fuentes postcomercialización

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluido exantema generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitación e hipotensión) son muy raras, pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiada alta con relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia severa puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones, y puede conllevar a deterioro



temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

En los estudios clínicos, la frecuencia de hipoglucemia varió con la población de pacientes, el régimen de dosis y el nivel de control glucémico. Durante los estudios clínicos, las tasas globales de hipoglucemia no fueron diferentes entre los pacientes tratados con insulina asparta y la insulina humana.

Lipodistrofia

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) pueden presentarse en el lugar de inyección. La rotación continua del lugar de inyección en un área específica puede reducir el riesgo de desarrollar estas reacciones

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Algunos medicamentos son conocidos por interactuar con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir la necesidad de insulina del paciente:

Antidiabéticos orales, inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de insulina del paciente:

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreótido o lanreótido pueden aumentar o disminuir la necesidad de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Vía de administración:

Subcutánea

Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La posología de NovoRapid® es individual y se determina según las necesidades del paciente. Normalmente debe utilizarse en combinación con insulina de acción intermedia o prolongada administrada al menos una vez al día. Además, NovoRapid® puede administrarse como infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) en sistemas de bomba, o vía intravenosa por los profesionales de la salud. Se recomienda monitorizar la glucemia y ajustar la dosis de insulina para alcanzar un control glucémico óptimo. El requerimiento individual de insulina en adultos y niños a menudo oscila entre 0,5 y 1,0 U/kg/día.

Tratamiento con inyecciones: en un régimen de tratamiento basal-bolo, 50-70% de la insulina necesaria puede cubrirse con NovoRapid® y, el 30-50% restante, con insulina de acción intermedia o prolongada.

Infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): cuando se administra NovoRapid® solo, puede utilizarse para ISCI en sistemas de bomba. En este caso, NovoRapid® cubrirá el requerimiento de insulina en bolo (50-70%) y el 30-50% de la tasa de insulina basal. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física,

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes NovoRapid® presenta inicio más rápido y duración de acción más corta que la insulina humana soluble. Debido a la duración de acción más corta, NovoRapid® presenta menor riesgo de episodios de hipoglucemia nocturna.

Poblaciones especiales

Como ocurre con todos los productos de insulina, es necesario intensificar la monitorización de la glucosa y ajustar individualmente la dosis de insulina asparta en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica.

NovoRapid® se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 o más años de edad en lugar de la insulina humana soluble cuando el inicio rápido de acción puede tener beneficios, por ejemplo, en la hora de inyección en relación con las comidas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de NovoRapid® en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad. No existen datos disponibles.

Cambio desde otros productos de insulina

Cuando se realiza el cambio desde otros productos de insulina, puede ser necesario ajustar la dosis de NovoRapid® y la dosis de insulina basal.

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 profesional y pacientes allegado mediante radicado No. 20191122969
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191122969

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.

3.6.4 HERCEPTIN® SOLUCIÓN INYECTABLE SC 600mg/5mL

Expediente : 20158417
Radicado : 20191024864 / 20191122834
Fecha : 28/06/2019
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial contiene 600 mg/5 ml en solución inyectable de Trastuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Cáncer De Mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico;
- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Herceptin está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

- después de la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y la radioterapia (si procede);
- después de la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel;
- en combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con Herceptin, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores >2 cm de diámetro.

Contraindicaciones:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales:

El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA)

Tras la administración de Herceptin se han observado reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones relacionadas con la administración (RRA).

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La premedicación puede reducir el riesgo de las RRI y de RRA.

Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria, taquiarritmia supraventricular y urticaria. Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI y RRA. La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; la infusión se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la difenhidramina. Las reacciones graves se han tratado satisfactoriamente con medidas de apoyo, como la administración de oxígeno, agonistas adrenérgicos β y corticosteroides. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace mortal. Los pacientes que padecen disnea en reposo debido al cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



riesgo de sufrir una reacción a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. Estos eventos a veces tienen un desenlace mortal y pueden formar parte de una RRI o ser una reacción retardada. Asimismo se han referido casos de neumopatía intersticial, como infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Entre los factores de riesgo asociados a la neumopatía intersticial se encuentran la administración previa o concomitante de otras terapias antineoplásicas asociadas a la neumopatía intersticial, como los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares. Por consiguiente, no se debe administrar Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con taxanos después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Su intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento. Además, se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con riesgo cardíaco elevado (por ejemplo: pacientes con hipertensión arterial, arteriopatía coronaria documentada, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), disfunción diastólica, edad avanzada).

Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c.. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae 10 puntos respecto al valor inicial o hasta un valor $<50\%$, se suspenderá la administración de Herceptin y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no mejora o incluso empeora, o si el paciente ha presentado una ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a los riesgos en el paciente afectado.



Se debe controlar con mayor frecuencia (por ejemplo, cada 6-8 semanas) a los pacientes que presenten una disfunción cardíaca asintomática. Si muestran una reducción mantenida de la función ventricular izquierda pero siguen estando asintomáticos, el médico debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento si no se evidencia ningún beneficio clínico con Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardíaca, consistente en un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento del CMM.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En las pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco, tal como se realiza antes de comenzar el tratamiento, se repetirá cada 3 meses durante el mismo y cada 6 meses tras su conclusión, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin. Se recomienda prolongar la vigilancia de las pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas, evaluando su estado una vez al año hasta que hayan transcurrido 5 años desde la última administración de Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que requiriese medicación, insuficiencia cardíaca congestiva (Clase II-IV según la clasificación de la NYHA) o antecedentes de esta afección, otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que precisara medicación, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión arterial mal controlada (podían participar las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin y las antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se observó un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Herceptin i.v. se administró después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas, como el docetaxel y el carboplatino. La incidencia fue más pronunciada cuando Herceptin i.v. se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos tuvieron lugar en los 18 primeros meses.

Los factores de riesgo de eventos cardíacos identificados en cuatro estudios a gran escala del uso en el tratamiento adyuvante fueron los siguientes: edad avanzada (>50 años), FEVI inicial bajo y en descenso ($<55\%$), FEVI bajo antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, el tratamiento con Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada



antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin junto con antraciclinas con precaución, y siempre y cuando no hayan recibido quimioterapia previamente. La dosis acumulada máxima de los regímenes terapéuticos con antraciclinas en dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin como tratamiento neoadyuvante, no se debe administrar ninguna quimioterapia antineoplásica adicional después de la cirugía.

La experiencia clínica en el tratamiento neoadyuvante-adyuvante es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico

El alcohol bencílico, utilizado como conservante en el agua bacteriostática para inyectables de los viales multidosis de 440 mg, se ha asociado con toxicidad en recién nacidos y niños de hasta 3 años. Cuando se vaya a administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se advertirá a los pacientes que sufran síntomas relacionados con la infusión que no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan completamente los síntomas.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Reacciones adversas:
Ensayos clínicos

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy rara ($< 1/10.000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lista de reacciones adversas

La tabla siguiente contiene reacciones adversas notificadas en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto registrado en ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre una reacción adversa y un fármaco en particular o la radioterapia.

Tabla 1 Reacciones medicamentosas adversas

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Inmunogenicidad

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del ICMP, el 8,1% (24/296) de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y el 14,9% (44/295) de las tratadas con Herceptin s.c. (vial) desarrollaron anticuerpos contra el trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos antes de iniciar el tratamiento). Se detectaron anticuerpos neutralizantes contra el trastuzumab en muestras posteriores al inicio del tratamiento de 2 de 24 pacientes tratados con Herceptin i.v. y de 4 de 44 pacientes tratados con Herceptin s.c. en vial.

No se sabe qué importancia clínica pueden tener estos anticuerpos, aunque no parece que afectaran negativamente a la farmacocinética, la eficacia —determinada por la respuesta completa desde el punto de vista anatomopatológico (RCap)— o la seguridad —determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA)— de Herceptin i.v. y Herceptin s.c.

Reacciones relacionadas con la infusión o la administración (RRI y RRA) e hipersensibilidad

En todos los estudios clínicos del trastuzumab se observaron RRI y RRA —escalofríos o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria— tanto con la formulación i.v. como con la s.c..

Es posible que, desde el punto de vista clínico, resulte difícil distinguir las RRI y las RRA de las reacciones de hipersensibilidad.

La tasa de RRI y RRA de todos los grados varió de unos estudios a otros en función de la indicación, de si el trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o en monoterapia, y del método de recogida de datos.

En el CMM, la tasa de RRI fue del 49-54% en el grupo del trastuzumab frente al 36-58% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (grado ≥ 3) fue del 5-7% en el grupo del trastuzumab frente al 5-6% en el grupo de comparación.

En el CMP, la tasa de RRI y de RRA fue del 18-54% en el grupo del trastuzumab y del 6-50% en el grupo de comparación (que podía incluir otra quimioterapia). La incidencia de reacciones graves (de grado ≥ 3) fue del 0,5-6% en el grupo del trastuzumab y del 0,3-5% en el grupo de comparación.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), las tasas de RRI y de RRA fueron comparables y oscilaron entre el 37,2% en el grupo de Herceptin i.v. y el 47,8% en el grupo de Herceptin s.c. Las tasas de RRI y de RRA graves (de grado 3) fueron del 2,0% y 1,7% en los grupos de Herceptin i.v. y Herceptin s.c, respectivamente durante la fase de tratamiento. No se registró ninguna RRI o RRA de grado 4 o 5.

En casos aislados se observaron reacciones anafilactoides.

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (clase II-IV según la clasificación de la NYHA) es una reacción adversa a Herceptin frecuente, que se ha asociado a desenlaces mortales. En los pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, ritmo de galope (S3) o disminución de la fracción de eyección ventricular.

Cáncer de mama metastásico

Dependiendo de los criterios aplicados para definir la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos fundamentales en el CMM fue del 9-12% en el grupo de Herceptin más paclitaxel y del 1-4 % en el grupo tratado sólo con paclitaxel. Con Herceptin en monoterapia, la tasa fue del 6-9%. En las pacientes tratadas concomitantemente con Herceptin y una antraciclina más ciclofosfamida se registró la mayor tasa de disfunción cardíaca (27%), que fue significativamente superior a la del grupo tratado sólo con una antraciclina más ciclofosfamida (7-10%). En un estudio ulterior con control prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, y del 0% en las que recibieron sólo docetaxel. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron una disfunción cardíaca en estos ensayos mejoraron con el tratamiento habitual de la ICC.

Cáncer de mama precoz (tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos fundamentales del trastuzumab como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3-4 (ICC sintomática) fue similar en las pacientes que recibieron quimioterapia sola y en las tratadas con Herceptin de forma secuencial después de un taxano (0,3-0,4%). La tasa más alta se registró en las pacientes que recibieron concomitantemente Herceptin y un taxano (2,0%). Al cabo de 3 años, se calculó que la tasa de eventos cardíacos en las pacientes tratadas con AC→P (doxorubicina más ciclofosfamida seguidas de paclitaxel) + H (trastuzumab) era del 3,2%, frente al 0,8% en las que recibieron AC→P. No se observó ningún aumento de la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento adicional a los 5 años.

A los 5,5 años, la tasa de episodios cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI era, respectivamente, del 1,0%, 2,3% y 1,1% en los grupos de AC→D (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel), AC→DH (doxorubicina + ciclofosfamida seguidas de docetaxel + trastuzumab) y DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La tasa de ICC sintomática (grado 3-4 según los NCI-CTC) a los 5 años fue del 0,6%, 1,9% y 0,4% en los grupos de AC→D, AC→DH y DCarbH, respectivamente. En conjunto, el riesgo de sufrir episodios cardíacos sintomáticos fue bajo y similar en los grupos de AC→D y DCarbH. En comparación con los grupos de AC→D y DCarbH, el riesgo de episodios cardíacos sintomáticos fue mayor en el grupo de AC→DH, como se dedujo del aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o de alteración de la FEVI hasta el 2,3%, frente al 1%, aproximadamente, en los dos grupos de comparación (AC→D y DCarbH).

Cuando Herceptin se administró tras concluir la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de las pacientes del grupo que recibió tratamiento durante 1 año tras una mediana de seguimiento de 12 meses. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de ICC y de disfunción ventricular

izquierda graves tras 1 año de tratamiento con Herceptin se mantuvo baja, en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (Clase III-IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue del 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI $\geq 50\%$ después del evento) fue evidente en el 71,4% de las pacientes tratadas con Herceptin. Se demostró la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática en el 79,5% de las pacientes tratadas con Herceptin.

Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca tuvieron lugar tras concluir el tratamiento con Herceptin.

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, con una mediana de seguimiento de 8,1 años en el grupo de AC→PH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguidas de paclitaxel más trastuzumab), la incidencia por paciente de disfunción cardíaca de reciente diagnóstico —determinada mediante la FEVI— no cambió en comparación con el análisis realizado tras una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC→PH: el 18,5% de las pacientes del grupo de AC→PH con una disminución de la FEVI reducida de $\geq 10\%$ hasta $< 50\%$. Se notificó la reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda en el 64,5% de las pacientes que sufrieron una ICC sintomática en el grupo de AC→PH, estando asintomáticas en el último seguimiento, y en el 90,3% de las que presentaron una recuperación completa o parcial de la FEVI.

Cáncer de mama precoz (tratamiento neoadyuvante- adyuvante)

En el ensayo fundamental MO16432, se administró Herceptin junto con quimioterapia neoadyuvante que incluía 3 ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7% en el grupo de Herceptin.

En el ensayo fundamental BO22227, Herceptin se administró concomitantemente con quimioterapia neoadyuvante que incluía 4 ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²); al cabo de 40 meses (mediana del seguimiento), la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0% en el grupo de Herceptin i.v. y del 0,7% en el grupo de Herceptin s.c. En pacientes de menor peso (< 59 kg, el cuartil de peso inferior), la dosis fija usada en el grupo de Herceptin s.c. no se asoció a un aumento del riesgo de sufrir eventos cardíacos o una caída significativa de la FEVI.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, en la preselección, la mediana del valor de la FEVI fue del 64% (intervalo: 48-90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina más cisplatino (FP) y del 65% (intervalo: 50-86%) en el grupo tratado con Herceptin i.v. más fluoropirimidina y cisplatino (H + FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI observadas en el estudio BO18255 fueron asintomáticas, con la excepción de un paciente en el grupo que contenía Herceptin, en el que la disminución de la FEVI coincidió con una insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Resumen del cambio de la FEVI respecto al inicio del estudio (estudio BO18255)

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Tabla 3: Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255)

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hemática

Cáncer de mama

La toxicidad hemática es infrecuente tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia a pacientes con enfermedad metastásica. Se han descrito casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia de grado 3 según la clasificación de la OMS en <1% de las pacientes. LeucopeniaNo se ha observado ninguna reacción adversa de grado 4 según la clasificación de la OMS. La toxicidad hemática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS aumentó en las pacientes tratadas con la combinación de Herceptin y paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). También aumentó la toxicidad hemática en las pacientes tratadas con Herceptin y docetaxel, en comparación con las que recibieron docetaxel solo (neutropenia de grado 3-4: 32% frente al 22%, según los criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril y septicemia neutropénica también aumentó en las pacientes tratadas con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% en las que recibieron docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, el 0,4% de las pacientes tratadas con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron un cambio de 3 o 4 grados respecto al valor inicial, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico avanzado

Los eventos adversos de grado ≥ 3 de la clase (SOC) de Trastornos de la sangre y del sistema linfático con una incidencia $\geq 1\%$ que se notificaron con mayor frecuencia se presentan en la siguiente tabla, por tratamiento ensayado.

Tabla 4: Eventos adversos de grado ≥ 3 notificados frecuentemente en la clase (SOC) de trastornos de la sangre y del sistema linfático

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

El porcentaje total de pacientes que sufrieron un evento adverso de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) clasificado en esta categoría fue del 38% en el grupo de FP y del 40% en el grupo de FP + H.

En general, no hubo diferencias significativas en cuanto a la hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo de comparación.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS en el 12% de las pacientes tras administrar Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica. Esta toxicidad se asoció a progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estas pacientes.

La toxicidad hepática de grado 3-4 según la clasificación de la OMS se observó con menor frecuencia en las pacientes tratadas con Herceptin i.v. y paclitaxel que en las que recibieron paclitaxel solo (7% y 15%, respectivamente). No se observó ningún evento adverso de grado 3-4 según la clasificación de la OMS.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.



La toxicidad renal de grado ≥ 3 según los NCI-CTCAE (versión 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. en comparación con los del grupo de F + P (3% y 2%, respectivamente).

Eventos adversos de grado ≥ 3 según los criterios NCI-CTCAE (versión 3.0) de la clase de los Trastornos hepatobiliares: La hiperbilirrubinemia fue el único evento adverso notificado, y su incidencia no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin i.v. que en los del grupo de F + P (1% y <1%, respectivamente).

Diarrea

Cáncer de mama

El 27% de las pacientes tratadas con Herceptin i.v. en monoterapia contra la enfermedad metastásica presentaron diarrea. También se ha observado un aumento de la incidencia de diarrea, principalmente de intensidad leve o moderada, en las pacientes tratadas con Herceptin más paclitaxel en comparación con las que recibieron paclitaxel solo.

En el estudio BO16348, el 8% de los pacientes tratados con Herceptin presentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico avanzado

En el estudio BO18255, presentaron diarrea de cualquier grado 109 pacientes (37%) del grupo de tratamiento que contenía Herceptin y 80 pacientes (28%) en el grupo de comparación. Usando los criterios de intensidad NCI-CTCAE (versión 3.0), el porcentaje de pacientes que sufrieron diarrea de grado ≥ 3 fue del 4% en el grupo de FP y del 9% en el grupo de FP + H.

Infección

En los pacientes tratados con Herceptin, se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones, principalmente infecciones leves de las vías respiratorias altas de poca importancia clínica o infecciones relacionadas con el catéter.

Cambio del tratamiento de Herceptin i.v por Herceptin s.c. y viceversa:

En el estudio MO22982 se investigó el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c., y viceversa, en pacientes con CMP HER2-positivo, con el objetivo principal de evaluar la preferencia de los pacientes por la infusión de Herceptin i.v. o la inyección de Herceptin s.c. En este ensayo, se investigaron 2 cohortes (en una se utilizó Herceptin s.c. en vial y en la otra Herceptin s.c. en IUSU) usando un diseño cruzado de dos grupos; se asignó aleatoriamente a los pacientes a una de estas dos secuencias diferentes de tratamiento con Herceptin cada 3 semanas: Herceptin i.v. (ciclos 1-4) $\rightarrow$ Herceptin s.c. (ciclos 5-8), o Herceptin s.c. (ciclos 1-4) $\rightarrow$ Herceptin i.v. (ciclos 5-8). El 20,3% de los pacientes no habían recibido previamente Herceptin i.v. y el 79,7% habían estado expuestos anteriormente a Herceptin i.v. como parte del tratamiento adyuvante en curso del CMP HER2-positivo. En general, los pacientes toleraron bien el cambio de Herceptin i.v. por Herceptin s.c. y viceversa. Las tasas de eventos adversos graves, eventos adversos de grado 3 y suspensiones del tratamiento debido a eventos adversos antes del cambio de tratamiento (ciclos 1-4) fueron bajas (<5%) y similares a las tasas posteriores al cambio del tratamiento (ciclos 5-8). No se notificó ningún evento adverso de grado 4 o 5.

Seguridad y tolerabilidad de Herceptin s.c. en pacientes con CMP:

En el estudio MO28048, en el que se investigaron la seguridad y la tolerabilidad de Herceptin s.c. como tratamiento adyuvante en pacientes con CMP HER2-positivo que fueron incluidos en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en viales (n = 1.868 pacientes, incluidos 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante) o en una cohorte de tratamiento con Herceptin s.c. en IUSU (n = 710 pacientes, incluidos 21 pacientes que recibieron terapia

Acta No. 14 de 2019 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

neoadyuvante), no se observaron nuevos problemas de seguridad. Los resultados estaban en consonancia con el conocido perfil de seguridad de Herceptin i.v. y Herceptin s.c. Además, el tratamiento de pacientes con menor peso corporal con una dosis fija de Herceptin s.c. en el tratamiento adyuvante del CMP no se asoció a un riesgo mayor en cuanto a la seguridad, los eventos adversos y los eventos adversos graves, en comparación con los pacientes con peso corporal mayor.

Poscomercialización

Tabla 5 Reacciones adversas notificadas después de la comercialización

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Eventos adversos

La tabla 6 muestra los eventos adversos que históricamente se han notificado en pacientes que han recibido Herceptin. No se ha hallado ningún indicio de una relación causal entre Herceptin y estos eventos, por lo que a efectos de notificación reglamentaria no se los considera eventos que deban esperarse.

Tabla 6: Eventos adversos

(Consultar la IPP CDS 17.0 de Febrero 2015)

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Inyección subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.



La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin i.v. o Herceptin s.c.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas.

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansina).

Herceptin subcutánea:

Herceptin s.c. no debe usarse para la administración I.V., sino que se administrará exclusivamente mediante inyección s.c.

No es preciso administrar una dosis de carga.

La dosis fija recomendada de Herceptin S.C. es de 600 mg, cada 3 semanas independientemente del peso del paciente.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos 2,5 cm de distancia de la anterior zona de inyección antigua, en piel sana y nunca en lugares donde la piel esté enrojecida, contusionada, dolorosa a la palpación o dura. Si durante el tratamiento con Herceptin S.C. es preciso administrar por vía S.C. otros medicamentos, estos se inyectarán preferentemente en diferentes sitios.

Herceptin s.c. en vial

Cuando se utilice Herceptin s.c. vial, la dosis se administrará durante 2-5 minutos, cada 3 semanas.

Duración del tratamiento

- Las pacientes con CMM deben ser tratadas con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.
- Las pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, según lo que suceda primero. En el CMP no se recomienda prolongar el tratamiento más allá de 1 año.
- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir Herceptin i.v. hasta la progresión de la enfermedad.

Dosis omitidas

Herceptin S.C.:

Si se omite una dosis de Herceptin s.c., se recomienda administrar cuanto antes la siguiente dosis de 600 mg (es decir, la dosis omitida). El intervalo entre las dosis posteriores de Herceptin s.c. no debe ser inferior a 3 semanas.

Reducción de la dosis

En los estudios clínicos no se efectuó ninguna reducción de la dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar el tratamiento con Herceptin mientras presenten mielodepresión reversible inducida por la quimioterapia, pero es preciso vigilarlos estrechamente para

detectar posibles complicaciones de una neutropenia en este periodo. Deben observarse las instrucciones específicas para reducir la dosis de quimioterapia o mantener su administración.

Pautas posológicas especiales

Ancianos

Los datos indican que la edad no influye en la distribución, el metabolismo y la eliminación de Herceptin. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Herceptin.

Niños y adolescentes

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Herceptin pacientes pediátricos.

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. 2019005892 emitido mediante Acta No. 05 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20191024864
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20191024864

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.5 NEUPOGEN® SOLUCION INYECTABLE 300 MCG/1 ML

Expediente : 46041
Radicado : 20181208987 / 20191116485
Fecha : 19/06/2019
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Composición:
Cada 1 mL contiene 300 mcg de Filgrastim ADNr (Factor Metioil Recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos (R-METHUG-CSF) obtenido en E.coli K12)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:
Neupogen está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica.



En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con un Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen está indicada para aumentar el conteo de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Neupogen no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita severa que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en tratamientos iniciales o subsecuentes de pacientes tratados con Neupogen. Suspender permanentemente Neupogen en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre Neupogen a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenecidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

Crecimiento de células malignas

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda (LMA).

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, Neupogen debe administrarse con precaución.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen en pacientes con LMA de novo < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

Otras precauciones especiales

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

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. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes recibiendo filgrastim y pegfilgrastim. Generalmente, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo por análisis de orina.

Se ha notificado aortitis en pacientes recibiendo filgrastim y puede presentarse con signos y síntomas generalizados, como fiebre y aumento de marcadores inflamatorios. Considere aortitis en pacientes que desarrollan estos signos y síntomas sin etiología conocida.

Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Precauciones especiales en pacientes con cáncer

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

Leucocitosis

Conteos leucocitarios de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo Neupogen en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 mcg/kg/día). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el conteo de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen. Si el conteo leucocitario supera $50 \times 10^9/L$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen. Sin embargo, durante el período de administración de Neupogen para movilización de PBPC, la administración de Neupogen debe suspenderse o reducir la dosis si el conteo de leucocitos aumenta $> 70 \times 10^9/L$.

Riesgos asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica.

El tratamiento con Neupogen solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente el conteo plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Neupogen reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras precauciones especiales

Se desconocen aún los efectos de Neupogen en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC

Movilización

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34+, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe realizarse de acuerdo con los objetivos principales del tratamiento para cada paciente en particular.

Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado

($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen, resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Cuando se requiera efectuar trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de células progenitoras movilizadas en estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.



Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ célula CD34+/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida. Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen. Por lo tanto, el conteo de plaquetas debe controlarse de manera cercana. Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < $50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas < $100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están < $75 \times 10^9/L$. No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos. Debe suspenderse la administración de Neupogen o reducirse la dosis si el conteo de leucocitos es > $70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSFs para la movilización de PBPC deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos (y pacientes), tras la administración de G-CSFs. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro. En donantes sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen y administrar el tratamiento apropiado.

Precauciones especiales en los receptores de PBPCs alogénas movilizadas con Neupogen

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre PBPC alogénas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o



crónica del injerto contra el huésped (EICH) en comparación con el trasplante de médula ósea.

Precauciones especiales en pacientes con NCG

Biometría hemática

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Neupogen. El conteo plaquetario debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un conteo de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el conteo celular.

Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCGs y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y conteo de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

Otras precauciones especiales

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales. Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen. Treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación.

El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.



La seguridad y la eficacia de Neupogen no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Neupogen. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o en el extremo del hombro.

Biometría hemática

El conteo absoluto de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen con un aumento considerable en el conteo de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria del CAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen. Después, se recomienda que el CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Neupogen pueden producirse amplias fluctuaciones en el CAN a lo largo del tiempo. Para determinar el nadir del CAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el CAN, inmediatamente antes de la administración de cualquiera de las dosis previstas de Neupogen.

Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Neupogen solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen, el paciente puede estar en mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente.

Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de Neupogen en pacientes con anemia de células falciformes.

En todos los pacientes

Neupogen contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". Neupogen 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor músculo esquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en 10% de los pacientes y de forma grave en 3%. También se ha notificado Enfermedad de Injerto contra el Huésped (EICH). En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculoesquelético. En donantes se ha observado leucocitosis, trombocitopenia tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Neupogen fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Neupogen han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia.

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) el síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en donantes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideraron consistentemente relacionadas con la administración de Neupogen fueron el dolor musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y por notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

Pacientes con cáncer

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	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 ($< 1/10.000$)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénicaa Esplenomegalia ^{a,e} Crisis de células Falciformes ^a			
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento ^a	Enfermedad del injerto contra el huésped ^b			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre Disminución del apetito ^a		Pseudogota ^a			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a					
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva ^d Alteración en el volumen de los fluidos Síndrome de fuga capilar ^a			Aortitis

Trastornos respiratorios , torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo ^a Tos ^a Disnea	Hemoptisis ^e	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Insuficiencia respiratoria ^a Edema pulmonar ^a Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración pulmonar ^a Hemorragia pulmonar			
Trastornos Gastro-intestinales	Diarrea ^a Vómitos ^a Estreñimiento ^a Náusea ^a					
Trastornos Hepato-biliares	Gamma-glutamil transferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada en sangre					
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^a Alopecia ^a		Síndrome de Sweet ^a	Vasculitis Cutánea ^a		
Trastornos Musculoesqueléticos	Dolor Músculoesquelético ^c		Exacerbación de artritis reumatoide			

y del tejido conjuntivo						
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis			
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia ^a Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Dolor ^a	Dolor torácico ^a				

- a Ver sección c
- b Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección c)
- c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia
- d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de PBPC en la experiencia poscomercialización
- e Casos observados en el entorno del ensayo clínico

En donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/1.000)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los

						datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a Leucocitosis ^a	Esplenomegalia ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de células falciformes ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia (ácido úrico elevado en sangre)			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ^a			Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia			
Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada			
Trastornos de la piel				Vasculitis		

y del tejido subcutáneo				cutánea		
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculoesquelético ^b		Exacerbación de artritis reumatoide			
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis			

a Ver sección c

b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con NCG

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Esplenomegalia ^a Anemia	Ruptura esplénica ^a Trombocitopenia ^a	Crisis de células falciformes ^a			
Trastornos del metabolismo y de la	Hiperuricemia Glucosa disminuida					

nutrición	en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre					
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos vasculares						Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis					
Trastornos gastrointestinales	Diarrea					
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre					
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Alopecia		Vasculitis cutánea		
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculoesque-lético ^b Artralgia	Osteoporosis				
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Glomerulonefritis	Proteinuria			

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Dolor en el sitio de inyección				
---	--	--------------------------------	--	--	--	--

- a Ver sección c
- b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Pacientes con VIH

Clasificación	Reacciones adversas					
MedDRA por órgano o sistema	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomegalia ^a	Crisis de células falciformes ^a			
Trastornos vasculares						Aortitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Vasculitis cutánea		
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculoesquelético ^b					

Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis
--------------------------------------	--	--	--	--	--	-------------------

a Ver sección c

b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron GCSF tras el trasplante alogénico de medula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Neupogen no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos estudios clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Neupogen/quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Neupogen. La frecuencia se estima como rara con base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los estudios clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser fatales.

Tras la administración de filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o en la administración de dosis subsecuentes. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras la reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Neupogen en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes o rasgos de anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos. Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados



con Neupogen. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

Movilización de PBPC en donantes sanos

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim.

Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Se han notificado reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

La exacerbación de síntomas de artritis se ha observado con baja frecuencia. Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/L$) en 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en 35% de los donantes después de la administración de filgrastim y de los procesos de leucocitaféresis.

En pacientes con NCG

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Neupogen y ocurriendo típicamente en menos del 2% de los pacientes con NCG, fueron reacción en el sitio de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción. Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

En pacientes con VIH

La esplenomegalia se reportó relacionada al tratamiento con Neupogen en $< 3\%$ de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la evaluación física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno debió someterse a una esplenectomía.

Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA la presentan en una variedad de grados, no está clara su relación con el tratamiento con Neupogen.

Población pediátrica

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y en niños que reciben quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes pediátricos.

Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (> 18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen.

Pacientes pediátricos con NCG

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave, recibiendo tratamiento crónico con Neupogen. La frecuencia se estima como “frecuente” con base a los datos de los ensayos clínicos.

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen.

Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración: Parenteral (Infusión IV); Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La terapia con Neupogen solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse correctamente.

Quimioterapia citotóxica convencional

Posología

La dosis recomendada de Neupogen es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen deberá administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m²/día (4,0 a 8,4 mcg/kg/día).

El tratamiento diario con Neupogen debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para el conteo de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en el conteo de neutrófilos que ocurre típicamente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Neupogen. Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

Método de administración

Neupogen puede administrarse una vez al día en forma de inyección subcutánea o diluido en solución de glucosa al 5% como infusión intravenosa administrada en 30 minutos. La vía

subcutánea es preferida en la mayoría de los casos. De acuerdo con un estudio de administración de dosis únicas, la vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. Se desconoce cuál podría ser la relevancia clínica de este dato para la administración del fármaco en dosis múltiples. La elección de la vía de administración más adecuada dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea

Posología

La dosis inicial recomendada de Neupogen es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en el conteo de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

Conteo de neutrófilos	Ajuste de la dosis de Neupogen
> 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si el CAN permanece > 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos más.	Suspender Neupogen
Si el CAN desciende a < 1,0 x 10 ⁹ /L durante el tratamiento, ajustar la dosis de Neupogen según los pasos arriba indicados.	

CAN = conteo absoluto de neutrófilos

Método de administración

Neupogen puede ser administrado como infusión intravenosa en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por infusión subcutánea continua por 24 horas. Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

Para la movilización de PBPCs en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablativa seguida de trasplante autólogo de PBPC

Posología

La dosis recomendada de Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucocitaféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucocitaféresis adicional. La administración de Neupogen debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Neupogen, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de conteo de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido en que el conteo de neutrófilos aumenta desde < 0,5 x 10⁹/L a > 5,0 x 10⁹/L. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser



suficiente una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

Método de administración

Neupogen para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo:

Neupogen puede administrarse como infusión subcutánea continua por 24 horas o inyección subcutánea.

Para las infusiones, Neupogen debe ser diluido en 20 mL de solución glucosa al 5%.

Neupogen para la movilización de PBPC posterior a quimioterapia mielosupresora:

Neupogen debe ser administrado mediante inyección subcutánea.

Para la movilización de PBPCs en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de PBPC

Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Neupogen debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener 4×10^6 células CD34+/kg de peso del receptor.

Método de administración

Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)

Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día, que se administra como dosis única o en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Neupogen debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que el conteo de neutrófilos se establezca por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener un conteo de neutrófilos adecuado. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 24 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

Método de administración

En neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

En pacientes con infección por VIH

Posología



Para corregir la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Neupogen es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ($CAN > 2,0 \times 10^9/L$). En los ensayos clínicos, $> 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes ($< 10\%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para corregir la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con el CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/L$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener el $CAN > 2,0 \times 10^9/L$, siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el $CAN > 2,0 \times 10^9/L$.

Método de administración

Para la recuperación de la neutropenia o mantener un conteo normal de neutrófilos: Neupogen debe ser administrado por inyección subcutánea.

Ancianos

Los estudios clínicos con Neupogen han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos, pero no se han realizado estudios especiales en este grupo y por lo tanto no pueden establecerse recomendaciones específicas de posología.

Pacientes con insuficiencia renal

Los estudios con Neupogen en pacientes con insuficiencia severa renal o de la función hepática, demuestran un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al observado en individuos normales. El ajuste de dosis no se requiere en estas circunstancias.

Uso pediátrico en la Neutropenia Crónica Grave (NCG) y cáncer

65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayos clínicos sobre NCG fueron menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluyó a una mayoría de pacientes con neutropenia congénita. No se observaron diferencias en los perfiles de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos son las mismas que en adultos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora.

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. 2019004302 emitido mediante Acta No. 19 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.2.3.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 19 de 2018, numeral 3.2.3.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 1 mL contiene 300 mcg de Filgrastim ADNr (Factor Metioil Recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos (R-METHUG-CSF) obtenido en E.coli K12)

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Neupogen® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica convencional con enfermedades malignas (con la excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un mayor riesgo de experimentar neutropenia grave prolongada.

Neupogen® está indicado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica.

En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática con un Conteo Absoluto de Neutrófilos (CAN) $\leq 0,5 \times 10^9/L$, y antecedentes de infecciones graves o recurrentes, la administración prolongada de Neupogen® está indicada para aumentar el conteo de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de episodios infecciosos.

Neupogen® está indicado para el tratamiento de la neutropenia persistente (CAN igual o inferior a $1,0 \times 10^9/L$) en pacientes con infección avanzada por el VIH, para reducir el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas cuando otras opciones para tratar la neutropenia no sean adecuadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Neupogen® no debe aplicarse para incrementar la dosis de la quimioterapia citotóxica más allá de los esquemas de dosificación establecidos.

Neupogen® no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita severa que desarrollen leucemia o tengan evidencia de evolución leucémica.

Se ha reportado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, en tratamientos iniciales o subsecuentes de pacientes tratados con Neupogen®. Suspendir permanentemente Neupogen® en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa. No administre Neupogen® a pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a filgrastim o pegfilgrastim.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial para inmunogenecidad. La frecuencia de generación de anticuerpos en contra de filgrastim es generalmente baja. Pueden producirse anticuerpos de unión como es esperado con todos los tratamientos biológicos, sin embargo, no se han asociado con actividad neutralizante.

- **Crecimiento de células malignas**

El factor estimulante de colonias de granulocitos puede promover el crecimiento in vitro de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

La seguridad y eficacia de la administración de Neupogen® en pacientes con síndromes mielodisplásicos o leucemia mieloide crónica no se conoce todavía.

El uso de Neupogen® no está indicado en estas enfermedades. Se debe poner atención especial para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda (LMA).

Debido a los pocos datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria, Neupogen® debe administrarse con precaución.

No se ha determinado la seguridad y eficacia de la administración de Neupogen® en pacientes con LMA de novo < 55 años y con citogenética favorable (t(8;21), t(15;17) e inv(16)).

Otras precauciones especiales:

El monitoreo de la densidad ósea puede estar indicado en pacientes que presenten enfermedad osteoporótica de base y sean tratados con Neupogen® durante más de 6 meses.

Se han notificado efectos adversos pulmonares, en particular, enfermedad pulmonar intersticial, tras la administración de factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés). Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro en la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se deberá suspender la administración de Neupogen® y administrar el tratamiento apropiado.

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. Pacientes que desarrollen síntomas del síndrome de fuga capilar deben ser supervisados estrechamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir cuidados intensivos.

Se han notificado casos de glomerulonefritis en pacientes recibiendo filgrastim y pegfilgrastim. Generalmente, los eventos de glomerulonefritis se resolvieron después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda el monitoreo por análisis de orina.

Se ha notificado aortitis en pacientes recibiendo filgrastim y puede presentarse con signos y síntomas generalizados, como fiebre y aumento de marcadores inflamatorios. Considere aortitis en pacientes que desarrollan estos signos y síntomas sin etiología conocida.

Neupogen® 30 MU/0,5 mL en jeringa prellenada:

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada puede contener caucho natural (un derivado del látex) que puede provocar reacciones alérgicas.

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Precauciones especiales en pacientes con cáncer**

Se han reportado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica tras la administración de filgrastim. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

- **Leucocitosis**

Conteos leucocitarios de $100 \times 10^9/L$ o superiores se han observado en menos del 5% de los pacientes recibiendo Neupogen® en dosis superiores a 0,3 MU/kg/día (3 mcg/kg/día). No se ha observado ningún efecto adverso directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas con leucocitosis intensa, debe controlarse periódicamente el conteo de leucocitos en intervalos regulares durante la terapia con Neupogen®. Si el conteo leucocitario supera $50 \times 10^9/L$ después del punto mínimo esperado, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Neupogen®. Sin embargo, durante el período de administración de Neupogen® para movilización de PBPC, la administración de Neupogen® debe suspenderse o reducir la dosis si el conteo de leucocitos aumenta $> 70 \times 10^9/L$.

- **Riesgo asociados con el aumento de la dosis de quimioterapia**

Se debe tener especial cuidado cuando se administran dosis altas de quimioterapia, ya que no se ha demostrado una mejoría en los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de la quimioterapia puede conducir a efectos de mayor toxicidad cardíaca, pulmonar, neurológica o dermatológica.

El tratamiento con Neupogen® solo, no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Pacientes tratados con quimioterapia en dosis altas (p.ej., dosis plenas del protocolo prescrito), pueden estar en mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Se recomienda vigilar periódicamente el conteo plaquetario y el valor hematocrito. Deben tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren quimioterapéuticos como monoterapia o combinados que causan trombocitopenia grave.

Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por Neupogen® reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mieloablativa o mielosupresora.

- **Otras precauciones especiales**

Se desconocen aún los efectos de Neupogen® en pacientes con disminución considerable de los progenitores mieloides. Neupogen® actúa principalmente sobre los precursores de los neutrófilos, lo cual se traduce en un aumento del número de neutrófilos circulantes. Por eso, la respuesta al medicamento podría ser menor en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos sometidos a radioterapia o quimioterapia intensivas, o aquellos con infiltración neoplásica de la médula ósea).

Se han reportado ocasionalmente trastornos vasculares, incluyendo enfermedad venoclusiva y alteraciones en el volumen de los fluidos, en pacientes sometidos a altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante.

Han sido reportados casos de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y muertes en pacientes que recibían G-CSF tras la realización de trasplante alogénico de médula ósea.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento ha sido asociado con resultados anormales transitorios en escaneos óseos. Esto debe ser considerado cuando se interpreten resultados de imágenes óseas.

- Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de PBPC
- Movilización

No existen estudios comparativos, prospectivos, aleatorizados entre los dos métodos de movilización recomendados (Neupogen® solo o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. Dada la variabilidad individual entre pacientes y la variabilidad interanalítica de las cuentas de células CD34+, resulta difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización debe realizarse de acuerdo con los objetivos principales del tratamiento para cada paciente en particular.

- Exposición previa a agentes citotóxicos

Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa intensiva, pueden no presentar una movilización suficiente de PBPC como para conseguir el rendimiento mínimo recomendado

($\geq 2,0 \times 10^6$ cél. CD34+/kg) o aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado.

Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio de células progenitoras hematopoyéticas y pueden afectar negativamente la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino administrados por periodos prolongados, antes de la movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento de este método. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con Neupogen®, resulta eficaz para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Cuando se requiera efectuar trasplante de PBPC, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. Se debe prestar especial atención al número de células progenitoras movilizadas en estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras.

- Valoración del rendimiento de células progenitoras

Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con Neupogen®. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo para determinar el número de células CD34+ varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios.

Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34+ reinfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua.

La recomendación de un rendimiento mínimo de $\geq 2,0 \times 10^6$ célula CD34+/kg se basa en los datos publicados que consiguieron una recuperación hematológica suficiente. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de PBPC**

La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo para los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células madre. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las enfermedades infecciosas.

La seguridad y eficacia de Neupogen® en donantes sanos < de 16 años o > de 60 años no está establecida. Se han reportado casos muy frecuentes de trombocitopenia en pacientes que reciben Neupogen®. Por lo tanto, el conteo de plaquetas debe controlarse de manera cercana. Después de la administración de filgrastim y los procesos de leucocitaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas < $100 \times 10^9/L$) en 35% de los pacientes estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas < $50 \times 10^9/L$ que se atribuyeron al procedimiento de leucocitaféresis.

En caso de ser necesaria más de una leucocitaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que antes de la leucocitaféresis tengan plaquetas < $100 \times 10^9/L$; en general no se recomienda hacer aféresis si las plaquetas están < $75 \times 10^9/L$. No deben realizarse leucocitaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o con trastornos hemostáticos. Debe suspenderse la administración de Neupogen® o reducirse la dosis si el conteo de leucocitos es > $70 \times 10^9/L$.

Los donantes tratados con G-CSFs para la movilización de PBPC deben ser vigilados estrechamente hasta que sus valores hematológicos regresen a la normalidad.

En donantes sanos se han observado alteraciones citogenéticas transitorias después de recibir tratamiento con G-CSF. Se desconoce la trascendencia de estos cambios. Aun así, no se puede descartar el riesgo de estimulación de alguna clona mieloide maligna. Se recomienda que el centro de aféresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células madre durante al menos 10 años para asegurar el monitoreo de la seguridad a largo plazo.

Se han descrito casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos (y pacientes), tras la administración de G-CSFs. Algunos casos de ruptura esplénica fueron mortales. Por lo tanto, debe realizarse una cuidadosa monitorización clínica del tamaño del bazo (p. ej. examen clínico, ultrasonido). Debe considerarse el diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor abdominal superior izquierdo o en el extremo del hombro. En donantes sanos, se han reportado casos frecuentes de disnea y poco frecuentes de otras reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar e hipoxia). En caso de sospecha o confirmación de reacciones adversas pulmonares, debería considerarse suspender la administración de Neupogen® y administrar el tratamiento apropiado.

- **Precauciones especiales en los receptores de PBPCs alogénas movilizadas con Neupogen®**

Los datos disponibles indican que las interacciones inmunitarias entre PBPC alogénas trasplantadas y el receptor pueden asociarse a un aumento del riesgo de enfermedad aguda o crónica del injerto contra el huésped (EICH) en comparación con el trasplante de médula ósea.

- **Precauciones especiales en pacientes con NCG**

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Biometría hemática**

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia en pacientes tratados con Neupogen®. El conteo plaquetario debe controlarse cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen®. En pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un conteo de plaquetas persistentemente $< 100.000/\text{mm}^3$ debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con Neupogen® de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis.

Existen también otros cambios en la biometría hemática como la anemia y el aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el conteo celular.

- **Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico**

Se debe establecer cuidadosamente el diagnóstico de NCGs y diferenciarlo de otros trastornos hematopoyéticos como la anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse una biometría hemática completa con fórmula leucocitaria y conteo de plaquetas, así como un estudio morfológico de la médula ósea y cariotipo.

Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia en pacientes con NCG incluidos en ensayos clínicos y tratados con Neupogen®. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. Los SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de Neupogen® es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anormalidades, incluyendo monosomía 7, en la evaluación repetida de rutina. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone a éstos hacia anormalidades citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses).

- **Otras precauciones especiales**

Se deben excluir las causas que provoquen neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones virales. Tras la administración de filgrastim se han reportado casos muy frecuentes de esplenomegalia, y casos frecuentes de ruptura esplénica. Debe considerarse el diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en pacientes tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o dolor en el extremo del hombro.

La esplenomegalia es una consecuencia directa del tratamiento con Neupogen®. Treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes incluidos en estudios clínicos presentaron esplenomegalia detectable por palpación.

El aumento en el volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con Neupogen® y tendió a estabilizarse. La progresión de la esplenomegalia disminuyó o se detuvo al reducir la dosis, y sólo en 3% de los pacientes se requirió esplenectomía. Se debe evaluar de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal.

Hematuria fue reportada de manera frecuente y proteinuria ocurrió en un pequeño número de casos. Es necesario efectuar un análisis regular de orina para controlar estos acontecimientos.



La seguridad y la eficacia de Neupogen® no están establecidas en recién nacidos y en pacientes con neutropenia autoinmune.

- Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH

Se han notificado de manera frecuente casos de esplenomegalia tras la administración de Neupogen®. Debe considerarse un diagnóstico de esplenomegalia o ruptura esplénica en individuos tratados con filgrastim que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen y/o en el extremo del hombro.

- Biometría hemática

El conteo absoluto de neutrófilos (CAN) debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con Neupogen®. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de Neupogen® con un aumento considerable en el conteo de neutrófilos. Se recomienda la evaluación diaria del CAN durante los 2 a 3 primeros días de la administración de Neupogen®. Después, se recomienda que el CAN se evalúe al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente, una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 mcg)/día de Neupogen® pueden producirse amplias fluctuaciones en el CAN a lo largo del tiempo. Para determinar el nadir del CAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el CAN, inmediatamente antes de la administración de cualquiera de las dosis previstas de Neupogen®.

- Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores

El tratamiento con Neupogen® solo, no descarta la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como resultado de la posibilidad de recibir dosis mayores o un número mayor de estos medicamentos con el tratamiento con Neupogen®, el paciente puede estar en mayor riesgo de desarrollar trombocitopenia y anemia. Se recomienda monitorear la biometría hemática periódicamente.

- Mielodepresión de causa infecciosa o neoplásica

La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a neoplasias tales como linfomas malignos que infiltran la médula ósea. En los pacientes que se conoce tienen infiltraciones infecciosas en la médula ósea o malignidad, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de Neupogen® para el tratamiento de la neutropenia. El efecto de Neupogen® sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea, no está bien establecido.

- Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes

Se han notificado crisis de anemia de células falciformes, en algunos casos fatales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les ha administrado Neupogen®. El médico deberá actuar con precaución al considerar la administración de Neupogen® en pacientes con anemia de células falciformes.

En todos los pacientes

Neupogen® contiene sorbitol (E420). Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar este medicamento.

Neupogen® 300 mcg/1 mL en viales contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,3 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”. Neupogen® 30

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

MU/0,5 mL en jeringa prellenada contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 0,6 mg/mL, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

• Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos en pacientes con cáncer, la reacción adversa más frecuente fue el dolor músculo esquelético, que ocurrió de forma leve o moderada en 10% de los pacientes y de forma grave en 3%. También se ha notificado Enfermedad de Injerto contra el Huésped (EICH). En la movilización de PBPC en donantes sanos, la reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue el dolor musculoesquelético. En donantes se ha observado leucocitosis, trombocitopenia tras la administración de filgrastim y leucocitaféresis. También se han notificado casos de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En pacientes con NCG las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con Neupogen® fueron dolor óseo, dolor musculoesquelético general y esplenomegalia. Pacientes con neutropenia congénita que reciben tratamiento con Neupogen® han desarrollado síndromes mielodisplásicos (SMD) o leucemia.

Se ha notificado como una reacción poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) el síndrome de fuga capilar, que puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y en donantes sanos sometidos a movilización de las células progenitoras de sangre periférica, tras la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

En los ensayos clínicos en pacientes con VIH, las únicas reacciones adversas que se consideraron consistentemente relacionadas con la administración de Neupogen® fueron el dolor musculoesquelético, dolor óseo y mialgia.

• Resumen tabulado de reacciones adversas

Los datos incluidos en las siguientes tablas describen reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y por notificación espontánea. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se presentan los datos separados para los pacientes con cáncer, movilización de PBPC en donantes sanos, pacientes con NCG y pacientes con VIH, reflejando los diferentes perfiles de reacciones adversas en estas poblaciones.

• Pacientes con cáncer

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	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 ($< 1/10.000$)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de

						los datos disponibl es)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Ruptura esplénica ^a Esplenomega lia ^{a,e} Crisis de células Falciformes ^a			
Trastornos del sistema inmunológi co		Hipersensibili dad al medicamento ^a	Enfermedad del injerto contra el huésped ^b			
Trastornos del metabolism o y de la nutrición	Ácido úrico elevado en sangre Lactato deshidrogen asa elevada en sangre Disminución del apetito ^a		Pseudogota ^a			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a					
Trastornos vasculares		Hipotensión	Enfermedad venoclusiva ^d Alteración en el volumen de los			Aortitis

			fluidos Síndrome de fuga capilar ^a			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Dolor orofaríngeo ^a Tos ^a Disnea	Hemoptisis ^e	Síndrome de distrés respiratorio agudo ^a Insuficiencia respiratoria ^a Edema pulmonar ^a Enfermedad pulmonar intersticial ^a Infiltración pulmonar ^a Hemorragia pulmonar			
Trastornos Gastro-intestinales	Diarrea ^a Vómitos ^a Estreñimiento ^a Náusea ^a					
Trastornos Hepato-biliares	Gamma-glutamil transferasa elevada Fosfatasa alcalina elevada en sangre					
Trastornos de la piel y del tejido	Erupción ^a Alopecia ^a		Síndrome de Sweet ^a	Vasculitis Cutánea ^a		

subcutáneo						
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculoesquelético ^c		Exacerbación de artritis reumatoide			
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Anormalidad urinaria Glomerulonefritis			
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia ^a Fatiga ^a Inflamación de la mucosa ^a Dolor ^a	Dolor torácico ^a				

- a Ver sección c
- b Se han notificado casos de enfermedad del injerto contra el huésped y muertes en pacientes tras el trasplante alogénico de medula ósea (ver sección c)
- c Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en extremidades, dolor musculoesquelético, dolor torácico
- musculoesquelético, cervicalgia
- d Casos observados en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea o movilización de PBPC en la experiencia poscomercialización
- e Casos observados en el entorno del ensayo clínico

- En donantes sanos sometidos a movilización de PBPC

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a)

				0)		partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^a Leucocitosis ^a	Esplenomegalia ^a	Ruptura esplénica ^a Crisis de células falciformes ^a			
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Lactato deshidrogenasa elevada en sangre	Hiperuricemia (ácido úrico elevado en sangre)			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ^a			Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Hemorragia pulmonar Hemoptisis Infiltración pulmonar Hipoxia			

Trastornos hepatobiliares		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Aspartato aminotransferasa elevada			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Vasculitis cutánea		
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculoesquelético ^b		Exacerbación de artritis reumatoide			
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis			

a Ver sección c

b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

- Pacientes con NCG

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la	Esplenomegalia ^a	Ruptura	Crisis de			

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

sangre y del sistema linfático	Anemia	esplénica ^a Trombocitopenia ^a	células falciformes ^a			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperuricemia Glucosa disminuida en sangre Lactato deshidrogenasa elevada en sangre					
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea					
Trastornos vasculares						Aortitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis					
Trastornos gastrointestinales	Diarrea					
Trastornos hepatobiliares	Hepatomegalia Fosfatasa alcalina elevada en sangre					
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Alopecia		Vasculitis cutánea		

Trastornos Musculoesque-léticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculoesqu e-lético ^b Artralgia	Osteoporosis				
Trastornos renales y urinarios		Hematuria Glomerulonef ritis	Protein uria			
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administració n		Dolor en el sitio de inyección				

a Ver sección c

b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

- Pacientes con VIH

Clasificació n MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas					
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥1/100 a < 1/10)	Poco frequent es (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.00 0 a < 1/1.000)	Muy rara s (< 1/1 0.00 0)	No conocida (la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Esplenomeg alia ^a	Crisis de células falciform es ^a			
Trastornos vasculares						Aortitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Vasculitis cutánea		
Trastornos Musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculoesquelético ^b					
Trastornos renales y urinarios						Glomerulonefritis

a Ver sección c

b Incluye dolor óseo, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor en una extremidad, dolor musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, cervicalgia

• Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad de injerto contra el huésped y muertes en pacientes que recibieron GCSF tras el trasplante alogénico de medula ósea.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar en la experiencia poscomercialización con el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades malignas avanzadas, sepsis, tratados con múltiples medicamentos quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

- En pacientes con cáncer

En los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, Neupogen® no aumentó la incidencia de reacciones adversas asociadas a la quimioterapia citotóxica. En estos estudios clínicos, los efectos adversos que ocurrieron con la misma frecuencia en los pacientes tratados con Neupogen® /quimioterapia y placebo/quimioterapia consistieron en náusea y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia (disminución del apetito), inflamación de mucosa, cefalea, tos, erupción, dolor torácico, astenia, dolor laringofaríngeo (dolor orofaríngeo) y estreñimiento.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neupogen®. Se desconoce el mecanismo de la vasculitis en pacientes tratados con Neupogen®. La frecuencia se estima como rara con base a los datos de los ensayos clínicos.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos de síndrome de Sweet (dermatosis febril aguda). La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los estudios clínicos.

En ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado efectos adversos pulmonares incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar y casos de infiltración pulmonar resultando, en algunos casos, en insuficiencia respiratoria o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que pueden llegar a ser fatales.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la administración de filgrastim se han notificado casos poco frecuentes de esplenomegalia y ruptura esplénica. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales.

En estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización, se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia, erupción, urticaria, angioedema, disnea e hipotensión, que aparecieron al inicio o en la administración de dosis subsecuentes. En general, las notificaciones fueron más frecuentes tras la administración IV. En algunos casos, los síntomas han reaparecido tras la reexposición al fármaco, lo que sugiere la existencia de una relación causal. Debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Neupogen® en pacientes que desarrollen alguna reacción alérgica grave.

En la experiencia poscomercialización, se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con anemia de células falciformes o rasgos de anemia de células falciformes. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos. Se han notificado casos de pseudogota en pacientes con cáncer tratados con Neupogen®. La frecuencia se estima como poco frecuente con base a los datos de los ensayos clínicos.

- **Movilización de PBPC en donantes sanos**

Se han notificado casos frecuentes, pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de filgrastim.

Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Se han notificado reacciones adversas pulmonares (hemoptisis, hemorragia pulmonar, infiltración pulmonar, disnea e hipoxia).

La exacerbación de síntomas de artritis se ha observado con baja frecuencia. Se ha observado leucocitosis (leucocitos $> 50 \times 10^9/L$) en 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$) en 35% de los donantes después de la administración de filgrastim y de los procesos de leucocitaféresis.

- **En pacientes con NCG**

Las reacciones adversas observadas incluyen esplenomegalia, que puede ser progresiva en una minoría de casos, ruptura esplénica y trombocitopenia.

Las reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con Neupogen® y ocurriendo típicamente en menos del 2% de los pacientes con NCG, fueron reacción en el sitio de la inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgia, alopecia, osteoporosis y erupción. Durante el uso a largo plazo se ha observado vasculitis cutánea en el 2% de los pacientes con NCG.

- **En pacientes con VIH**

La esplenomegalia se reportó relacionada al tratamiento con Neupogen® en $< 3\%$ de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderada durante la evaluación física y la evolución clínica fue benigna; a ninguno de los pacientes se le diagnosticó hiperesplenismo y ninguno debió someterse a una esplenectomía.

Como la esplenomegalia es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA la presentan en una variedad de grados, no está clara su relación con el tratamiento con Neupogen®.

- **Población pediátrica**

Datos de estudios clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen® son similares en adultos y en niños que reciben

Acta No. 14 de 2019 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



quimioterapia citotóxica, sugiriendo que la farmacocinética de filgrastim no cambia con la edad. La única reacción adversa consistentemente notificada fue el dolor musculoesquelético, que no cambia respecto a la experiencia en la población adulta.

No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen® en pacientes pediátricos.

- Otras poblaciones especiales

Uso geriátrico

No se han observado diferencias globales en la seguridad y eficacia en pacientes mayores de 65 años en comparación con pacientes adultos jóvenes (> 18 años) que reciben quimioterapia citotóxica, y en la experiencia clínica, no se han identificado diferencias entre las respuestas de los pacientes de edad avanzada y los adultos jóvenes. No hay datos suficientes para evaluar el uso de Neupogen® en pacientes geriátricos en otras indicaciones aprobadas de Neupogen®.

Pacientes pediátricos con NCG

Se han notificado casos de densidad ósea disminuida y osteoporosis en pacientes pediátricos con neutropenia crónica grave, recibiendo tratamiento crónico con Neupogen®. La frecuencia se estima como “frecuente” con base a los datos de los ensayos clínicos.

Interacciones:

No se ha establecido definitivamente la seguridad y eficacia de Neupogen®, administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el uso de Neupogen® entre las 24 horas previas y las 24 horas posteriores a la quimioterapia, debido a que las células mieloides en fase de replicación rápida son muy sensibles a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Los datos preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados simultáneamente con Neupogen® y 5-Fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético y citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de Neupogen®.

Aunque esta interacción no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que pueda ser nociva.

Vía de administración:

Parenteral (Infusión IV); Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La terapia con Neupogen® solo debe administrarse en colaboración con un centro oncológico con experiencia en el tratamiento con factores estimulantes de las colonias de granulocitos (G-CSF por sus siglas en inglés) y hematología, y que tenga las instalaciones diagnósticas necesarias. Los procedimientos de movilización y aféresis deben realizarse en colaboración con un centro hemato-oncológico con experiencia aceptable en este campo y donde el monitoreo de las células progenitoras hematopoyéticas pueda realizarse correctamente.

- Quimioterapia citotóxica convencional

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Posología

La dosis recomendada de Neupogen® es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen® deberá administrarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos aleatorizados se utilizó una dosis subcutánea de 230 mcg/m²/día (4,0 a 8,4 mcg/kg/día).

El tratamiento diario con Neupogen® debe continuarse hasta que se haya superado el punto mínimo previsto para el conteo de neutrófilos y éste haya vuelto a valores normales. Tras la quimioterapia convencional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfocíticas, se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Después del tratamiento de inducción y consolidación de la leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser considerablemente mayor (hasta de 38 días) dependiendo del tipo, la dosis y el esquema de quimioterapia aplicado.

En los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica suele observarse un aumento transitorio en el conteo de neutrófilos que ocurre típicamente 1 a 2 días después de iniciar la administración de Neupogen® . Sin embargo, si se desea obtener una respuesta terapéutica sostenida, no se debe suspender el tratamiento con Neupogen® hasta que haya superado el punto mínimo previsto para que la cifra de neutrófilos regrese a valores normales. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con Neupogen® antes de haber pasado el punto mínimo previsto para la cifra de neutrófilos.

- Método de administración

Neupogen® puede administrarse una vez al día en forma de inyección subcutánea o diluido en solución de glucosa al 5% como infusión intravenosa administrada en 30 minutos. La vía subcutánea es preferida en la mayoría de los casos. De acuerdo con un estudio de administración de dosis únicas, la vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. Se desconoce cuál podría ser la relevancia clínica de este dato para la administración del fármaco en dosis múltiples. La elección de la vía de administración más adecuada dependerá de las circunstancias clínicas de cada paciente.

- Pacientes tratados con terapia mieloablativa seguida por trasplante de médula ósea

- Posología

La dosis inicial recomendada de Neupogen® es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día. La primera dosis de Neupogen® debe aplicarse al menos 24 horas después de la quimioterapia citotóxica y al menos 24 horas después de la infusión de la médula ósea.

Una vez superado el punto mínimo esperado en el conteo de neutrófilos, la dosis diaria de Neupogen® debe ajustarse de acuerdo con la respuesta de los neutrófilos de la siguiente forma:

Conteo de neutrófilos	Ajuste de la dosis de Neupogen®
> 1,0 x 10 ⁹ /L durante 3 días consecutivos	Disminuir a 0,5 MU (5 mcg)/kg/día
Si el CAN permanece > 1,0	Suspender Neupogen®

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

x 10⁹/L durante 3 días consecutivos más.	
Si el CAN desciende a < 1,0 x 10⁹/L durante el tratamiento, ajustar la dosis de Neupogen® según los pasos arriba indicados.	

CAN = conteo absoluto de neutrófilos

- Método de administración

Neupogen® puede ser administrado como infusión intravenosa en 30 minutos o 24 horas, o bien, administrado por infusión subcutánea continua por 24 horas. Neupogen® debe ser diluido en 20 mL de solución de glucosa al 5%.

- Para la movilización de PBPCs en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mieloablative seguida de trasplante autólogo de PBPC

- Posología

La dosis recomendada de Neupogen® para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo, es de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 5 a 7 días consecutivos. Ritmo en leucocitaféresis: generalmente suele bastar con una o dos leucocitaféresis en los días 5 y 6. En otras circunstancias, puede ser necesaria leucocitaféresis adicional. La administración de Neupogen® debe mantenerse hasta la última leucocitaféresis.

La dosis recomendada de Neupogen® , para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta que se haya superado el punto mínimo previsto de conteo de neutrófilos y este haya vuelto a los valores normales. Se debe realizar la leucocitaféresis en el período comprendido en que el conteo de neutrófilos aumenta desde < 0,5 x 10⁹/L a > 5,0 x 10⁹/L. En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente una leucocitaféresis suele ser suficiente. En otras circunstancias, se recomiendan leucocitaféresis adicionales.

- Método de administración

Neupogen® para la movilización de PBPC, cuando se utiliza solo:

Neupogen® puede administrarse como infusión subcutánea continúa por 24 horas o inyección subcutánea.

Para las infusiones, Neupogen® debe ser diluido en 20 mL de solución glucosa al 5%.

Neupogen® para la movilización de PBPC posterior a quimioterapia mielosupresora:

Neupogen® debe ser administrado mediante inyección subcutánea.

- Para la movilización de PBPCs en donantes sanos de forma previa al trasplante alogénico de PBPC

- Posología

Para la movilización de PBPC en donantes sanos, Neupogen® debe administrarse a dosis de 1,0 MU (10 mcg)/kg/día durante 4 ó 5 días consecutivos. La leucocitaféresis debe iniciarse el día 5 y continuarse el día 6 si fuera necesario para obtener 4 x 10⁶ células CD34+/kg de peso del receptor.

- Método de administración

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neupogen® debe ser administrado por inyección subcutánea.

- En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG)
- Posología

Neutropenia congénita: la dosis inicial recomendada es de 1,2 MU (12 mcg)/kg/día, que se administra como dosis única o en varias dosis.

Neutropenia idiopática o cíclica: la dosis inicial recomendada es de 0,5 MU (5 mcg)/kg/día, que se administra en dosis única o repartida en varias dosis.

Ajuste de la dosis: Neupogen® debe administrarse diariamente por inyección subcutánea hasta que el conteo de neutrófilos se estabilice por encima de $1,5 \times 10^9/L$. Una vez alcanzada la respuesta debe determinarse la dosis mínima efectiva para mantener esta cifra. La administración diaria y prolongada es requerida para mantener un conteo de neutrófilos adecuado. Al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, la dosis inicial puede reducirse a la mitad o aumentarse al doble, dependiendo de la respuesta del paciente. A partir de entonces, la dosis se puede ajustar en forma individual cada 1 a 2 semanas con el fin de mantener la cifra de neutrófilos entre $1,5 \times 10^9/L$ y $10 \times 10^9/L$. En pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis ≤ 24 mcg/kg/día. En pacientes con neutropenia crónica grave (NCG), no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de Neupogen® con dosis superiores a 24 mcg/kg/día.

- Método de administración

En neutropenia congénita, idiopática o cíclica: Neupogen® debe ser administrado por inyección subcutánea.

- En pacientes con infección por VIH
- Posología

Para corregir la neutropenia:

La dosis inicial recomendada de Neupogen® es 0,1 MU (1 mcg)/kg/día ajustando hasta un máximo de 0,4 MU (4 mcg)/kg/día hasta alcanzar y mantener una cifra normal de neutrófilos ($CAN > 2,0 \times 10^9/L$). En los ensayos clínicos, $> 90\%$ de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes ($< 10\%$) se necesitaron dosis de hasta 1,0 MU (10 mcg)/kg/día para corregir la neutropenia.

Para mantener la cifra de neutrófilos dentro de la normalidad:

Una vez corregida la neutropenia, debe determinarse la dosis mínima eficaz necesaria para mantener una cifra normal de neutrófilos. Se recomienda ajustar la dosis inicial a 30 MU (300 mcg)/día a días alternos. En ocasiones puede ser necesario seguir ajustando la dosis de acuerdo con el CAN del paciente, para mantener el número de neutrófilos $> 2,0 \times 10^9/L$. En los ensayos clínicos, se requirió la administración de 30 MU (300 mcg)/día de 1 a 7 días por semana para mantener el $CAN > 2,0 \times 10^9/L$, siendo la mediana en la frecuencia de administración de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el $CAN > 2,0 \times 10^9/L$.

- Método de administración

Para la recuperación de la neutropenia o mantener un conteo normal de neutrófilos: Neupogen® debe ser administrado por inyección subcutánea.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Ancianos**

Los estudios clínicos con Neupogen® han incluido a un número pequeño de pacientes ancianos, pero no se han realizado estudios especiales en este grupo y por lo tanto no pueden establecerse recomendaciones específicas de posología.

- **Pacientes con insuficiencia renal**

Los estudios con Neupogen® en pacientes con insuficiencia severa renal o de la función hepática, demuestran un perfil farmacocinético y farmacodinámico similar al observado en individuos normales. El ajuste de dosis no se requiere en estas circunstancias.

- **Uso pediátrico en la Neutropenia Crónica Grave (NCG) y cáncer**

65% de los pacientes estudiados en el programa de ensayos clínicos sobre NCG fueron menores de 18 años. La eficacia del tratamiento fue evidente en este grupo de edad, que incluyó a una mayoría de pacientes con neutropenia congénita. No se observaron diferencias en los perfiles de seguridad de los pacientes pediátricos en tratamiento para NCG.

Los datos procedentes de ensayos clínicos en pacientes pediátricos indican que la seguridad y eficacia de Neupogen® son similares en adultos y niños tratados con quimioterapia citotóxica.

Las dosis recomendadas en pacientes pediátricos son las mismas que en adultos tratados con quimioterapia citotóxica mielosupresora.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 17.7.0.0.N10

Filgrastim ADNr (factor metioil recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos (R-METHUG-CSF); solución inyectable ; 300 µg / 1 mL

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181208987 e IPP allegado mediante radicado No. 20181208987.

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.

3.6.6 TACHOSIL®

Expediente : 20059137
Radicado : 20191117001
Fecha : 20/06/2019
Interesado : Takeda S.A.S.

Composición:

Cada cm² contiene:

Esponja de colágeno de tendones equinos (vehículo): 2.1 mg

Recubierta con:

Fibrinógeno humano (activo): 5.5 mg

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombina humana (activo): 2.0 IU
Riboflavina: 18.2 µg

Forma farmacéutica: Matriz adhesiva

Indicaciones:

TachoSil® está indicado en adultos como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia, para favorecer el sellado tisular, y como refuerzo de sutura en cirugía vascular cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Contraindicaciones:

TachoSil® no se debe aplicar por vía intravascular.

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Solamente para uso local.

No utilizar por vía intravascular. Pueden producirse complicaciones tromboembólicas que pueden poner en peligro la vida si el preparado se administra involuntariamente por vía intravascular.

No se han obtenido datos específicos sobre el uso de este producto en cirugía anastomótica gastrointestinal. Al igual que con otros productos proteínicos, pueden producirse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse bajo los siguientes síntomas: urticaria, presión en el pecho, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia.

Para prevenir el desarrollo de adherencias de tejido en sitios no deseados, asegurar que las áreas de tejido fuera del área de aplicación deseada sean limpiadas adecuadamente antes de la administración de TachoSil® (véase la sección Instrucciones de uso / manipulación, 6.5). Se han reportado eventos de adherencias a tejidos gastrointestinales que conducen a la obstrucción gastrointestinal con el uso en cirugía abdominal llevado a cabo en la proximidad del intestino.

Cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Entre las medidas estándares para la prevención de infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano se encuentran la selección de los donantes, el examen de las donaciones individuales y de las reservas de plasma con el fin de detectar marcadores específicos de infecciones y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación o eliminación de virus. Lo anterior también se aplica para virus desconocidos y emergentes y para otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC, así como para el virus no encapsulado VHA. Estas medidas pueden no ser suficientes contra virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis aumentada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Experiencias en ensayos clínicos

Los datos de seguridad obtenidos a partir de ensayos clínicos para TachoSil®, por lo general reflejan el tipo de complicaciones postoperatorias relacionadas con las condiciones quirúrgicas en las que se realizaron los ensayos clínicos y la enfermedad subyacente de los pacientes.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunogenicidad

En raras ocasiones se pueden presentar anticuerpos contra los componentes de productos selladores o hemostáticos de fibrina.

Sin embargo, en un ensayo clínico con TachoSil® en cirugía hepática, aproximadamente el 26% de los 96 pacientes analizados y tratados con TachoSil® desarrollaron anticuerpos contra el colágeno equino. Los anticuerpos contra el colágeno equino después de usar TachoSil® no fueron reactivos con el colágeno humano. Un paciente desarrolló anticuerpos contra el fibrinógeno humano.

No hubo eventos adversos atribuibles al desarrollo de anticuerpos contra el fibrinógeno humano o el colágeno equino.

Los datos clínicos sobre exposición repetida a TachoSil® son muy limitados. Dos individuos, con estado de anticuerpos al colágeno o fibrinógeno desconocido, fueron expuestos nuevamente en un ensayo clínico y no reportaron eventos adversos por agentes inmunes.

Experiencia posterior a la comercialización

Trastornos del sistema inmunitario: Choques anafilácticos, hipersensibilidad

Trastornos vasculares: Trombosis

Trastornos gastrointestinales: Obstrucción intestinal (en cirugías abdominales), íleo (en cirugías abdominales)⁴.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Adhesiones¹.

Interacciones:

No se han realizado estudios formales de interacciones.

De manera similar a otros productos semejantes u otras soluciones a base de trombina, TachoSil® puede degradarse al entrar en contacto con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Antes de la aplicación de TachoSil® deben eliminarse dichas sustancias en la mayor medida posible.

Vía de administración: Intralesional

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El uso de TachoSil® está limitado a los cirujanos con experiencia. El número de matrices de TachoSil® que se utilice siempre debe estar determinado en función de las necesidades clínicas del paciente, varía y debe ser apropiado para el tamaño de la herida.

Dosificación

La aplicación de TachoSil® debe ser específica para cada paciente y debidamente determinada por el cirujano tratante. En ensayos clínicos, las dosis individuales han sido habitualmente de 1 a 3 matrices (de 9,5 cm x 4,8 cm); se ha informado de casos en los que se ha aplicado un total de 10 matrices³. En el caso de heridas de menor tamaño, por ejemplo, en cirugía mínima invasiva, se recomienda el uso de matrices de menor tamaño (de 4,8 cm x 4,8 cm o de 3,0 cm x 2,5 cm) o la matriz pre-enrollada (4,8 cm x 4,8 cm).

Poblaciones Especiales de Pacientes

Pacientes pediátricos

En ensayos clínicos con pacientes pediátricos (> 1 mes de edad), se reportaron de una a dos matrices (de 9,5 cm x 4,8 cm) y hasta un máximo de 4 matrices.

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Método de administración:

Solamente para uso local. No utilizar por vía intravascular.

Es altamente recomendado que cada vez que se le administre TachoSil® a un paciente, se tome registro del nombre del producto y su número de lote, con el fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS 3.0 allegado mediante radicado No. 20191117001
- Información para prescribir versión CCDS 3.0 allegado mediante radicado No. 20191117001

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, control de calidad por parte del Laboratorio de Productos Biológicos y Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías los cuales serán especificados en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgos-(PGR), una vez revisada la versión 8.0 del PGR, por tratarse de una renovación, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina.

Así mismo, se le solicita aclarar la composición del producto dado que difieren los principios activos registrados en el formulario.

3.6.7 HEPARINA SÓDICA

Expediente : 20155006
Radicado : / 20191127050
Fecha : 05/07/2019
Interesado : Fresenius Kabi Colombia S. A. S

Composición:
Cada 100 mL de solución inyectable contiene:
Heparina Sódica** 2605,5 mg* (Equivalente a 500.000 UI de Heparina)

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
Anticoagulante

Contraindicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Excepto en circunstancias especiales, este medicamento no debe usarse cuando existan los siguientes problemas médicos: amenaza de aborto, aneurisma cerebral o disecante de aorta excepto en asociación con la cirugía correctiva i hemorragia cerebrovascular confirmada o sospechada (aumenta el riesgo de hemorragia incontrolable). Hemorragia activa incontrolable, excepto en la coagulación intravascular diseminada, hipertensión grave no controlada (aumenta el riesgo de hemorragia cerebral), trombocitopenia grave inducida por heparina en los últimos meses (riesgo de recurrencia, que puede producir resistencia a la heparina y nuevas complicaciones tromboembólicas).

Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas: Reacción alérgica a la heparina, antecedentes de Alergia o asma; Cualquier proceso médico u odontológico o estado en el que el riesgo de sangrado o hemorragia esté presente, tales como: Anestesia regional o por bloqueo lumbar; Discrasias sanguíneas hemorrágicas, especialmente trombocitopenia o hemofilia; u otras tendencias hemorrágicas; Parto reciente; Diabetes grave; Endocarditis bacteriana subaguda; Antecedentes de úlcera gastrointestinal; Dispositivo intrauterino anticonceptivo; Neurocirugía reciente o prevista; Cirugía oftálmica reciente o prevista; Pericarditis o derrame pericárdico; Radioterapia reciente; Disfunción renal de leve a moderada; Disfunción renal grave; Punción lumbar reciente; Cirugía mayor o heridas que originen grandes superficies abiertas; Trauma grave, especialmente en el sistema nervioso central (SNC); Tuberculosis activa; Ulceración u otras lesiones activas del tracto gastrointestinal, respiratorio o urinario; Vasculitis grave; Disfunción hepática de leve a moderada; Disfunción hepática grave; Hipertensión de leve a moderada.

Precauciones y advertencias:

La menstruación normal no constituye una contraindicación. Ha sido relatado que pacientes sub heparinizados, pueden desarrollar trombocitopenia inducida por la heparina, resultando de la activación de las plaquetas y de la coagulación sanguínea. Este proceso puede llevar a complicaciones tromboembólicas venosas o arterias grave, o coagulación intravascular diseminada. De esta forma, la administración de heparina deberá ser inmediatamente discontinuada si el paciente. Desarrolla una trombocitopenia debajo del 50% del conteo inicial de plaquetas. Si la continuación de la anticoagulación fuera esencial, la administración de otro anticoagulante deberá ser indicada, como los

Heparinoides. Contiene alcohol bencílico, por lo que No debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.

Se deben realizar pruebas de coagulación sanguínea para comprobar el progreso del tratamiento. En el uso de la heparina profiláctica vía subcutánea se debe rotar el sitio de la inyección para evitar la presencia de hematomas. Frente a sospechas de hipersensibilidad, se recomienda el uso de una dosis de 1000 UI antes de usar la dosis habitual. Controlar el uso de Heparina durante la diálisis.

Administrar con mucha precaución a pacientes embarazadas.

Reacciones adversas:

Requieren atención médica: Incidencia menos frecuente o rara: Reacción alérgica (fiebre con o sin escalofríos; rinorrea; dolor de cabeza; náuseas con o sin vómitos; sensación de falta de aire, dificultad para respirar, sibilancias u opresión en el pecho; rash cutáneo, prurito o urticaria; ojos llorosos); posiblemente incluyendo shock anafilácticos; dolor en el pecho; erección frecuente o persistente; prurito y sensación de ardor, especialmente en las plantas de los pies; dolor, frío y color azul en la piel de brazos o piernas; neuropatía periférica (entumecimiento u hormigueo en manos o pies).

Nota: Los signos y síntomas que sugieren isquemia pueden producirse en una o más extremidades aproximadamente de 6 a 10 días después del comienzo del tratamiento. Si se



continúa el tratamiento con heparina, la progresión de la reacción puede dar lugar a cianosis, taquipnea y cefalea.

Signos y síntomas de anticoagulación excesiva que necesitan atención médica: Signos tempranos de anticoagulación excesiva: Encías que sangran al cepillarse los dientes; fuerte hemorragia o supuración de cortes o heridas; hematomas o zonas purpúreas inexplicables en la piel; hemorragias nasales inexplicables; hemorragia menstrual inusualmente fuerte o inesperada. La hemorragia o los hematomas inexplicables también pueden indicar trombocitopenia.

Signos y síntomas de hemorragia interna: Incidencia del 5% al 15%: Dolor o hinchazón en el abdomen; dolor o molestias de espalda; sangre en la orina; heces alquitranadas, negras o sanguinolentas; estreñimiento provocado por íleo paralítico inducido por hemorragia u obstrucción intestinal; hemoptisis; mareos; dolores de cabeza intensos o continuos; dolor, rigidez o hinchazón de las articulaciones; vómitos de sangre o de material semejante a los posos del café.

Se producen durante el tratamiento a largo plazo (6 meses o más) y requieren atención médica: Osteoporosis (dolor de espalda o costillas, disminución de la altura); pérdida de pelo no habitual.

Se producen en el lugar de la administración y requieren atención médica: Incidencia menos frecuente o rara con las inyecciones subcutáneas profundas: Hematoma (acumulación de sangre bajo la piel [ampolla sanguínea]); reacción semejante a la producida por histamina; urticaria localizada; irritación, dolor, enrojecimiento o ulceración; necrosis cutánea (exfoliación o escamas de la piel); también se han descrito varios casos de necrosis en tejidos, asociados probablemente con hemorragias cutáneas, tras la administración intravenosa de heparina.

Interacciones:

Puede interactuar con: Sangre con glucosa y citrato (ACD); Corticosteroides glucocorticoides o Corticotropina, especialmente en uso terapéutico crónico o Ácido etacrínico o Salicilatos no acetilados; Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona; Antihistamínicos o Glucósidos digitálicos o Nicotina o Tetraciclinas; Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la agregación plaquetaria, especialmente Ácido acetilsalicílico, Sulfonpirazona; Cefamandol o Cefoperazona o Cefotetan o Latamoxef o Plicamicina o Ácido valproico; Cloroquina o Hidroxicloroquina; Tiamazol o Propiltiouracilo; Nitroglicerina intravenosa; Probenecid; Trombolíticos, como: Alteplasa, Anistreplasa, Estreptoquinasa o Uroquinasa.

Vía de administración:

Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Todos los medicamentos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente, previo a su administración, en relación a la presencia de material extraño y descoloración. Una leve descoloración no altera su potencia.

Cuando al Heparina es adicionada a una solución de infusión para su administración intravenosa continua, el matraz debe ser invertido a lo menos seis veces para asegurar una adecuada mezcla y prevenir la acumulación puntual de Heparina en la solución.

La Heparina sódica no es efectiva por una administración oral y debe ser dada por inyección intravenosa intermitente, infusión intravenosa, inyección subcutánea profunda (intraadiposa, por ejemplo, sobre la cresta ilíaca o la capa grasa abdominal). La ruta de administración



abdominal debe ser evitada debido a frecuente ocurrencia de hematoma en el sitio de inyección.

La dosificación de Heparina sódica debe ser ajustada de acuerdo a los resultados de las pruebas de coagulación del paciente. Cuando al Heparina es dada por infusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe ser determinado aproximadamente cada 4 horas en los estados tempranos de tratamientos.

Cuando la droga es administrada intermitentemente por inyección intravenosa, las pruebas de coagulación deben ser realizadas antes de cada inyección durante los primeros estados de tratamiento y a intervalos apropiados después. La dosificación

Se considera adecuada cuando el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (T.P.T.A) es de 1,5 a 2 veces normal o cuando el tiempo de coagulación de sangre completa está elevado aproximadamente 2,5 a 3 veces por sobre el valor de control. Después de inyecciones subcutáneas profundas (intraadiposas), las pruebas para la adecuación de la dosificación son mejor realizadas en muestras extraídas a 6 horas después de las inyecciones.

Están recomendados frecuentes conteos plaquetarios, hematocritos y pruebas para detectar sangre oculta en las heces durante el curso completo de la terapia con Heparina, independiente de la ruta de administración.

Conversión a un anticoagulante oral: Cuando debe ser comenzado el tratamiento con un anticoagulante oral del tipo de las cumarinas o similar en los pacientes ya recibiendo Heparina sódica, deben ser determinadas pruebas basales y posteriores de la actividad de protombina a un tiempo cuando la protombina a un tiempo cuando la actividad de la Heparina está también baja para efectuar el tiempo de protombina. Este es cerca de 5 horas, después del último bolo I.V. y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si es usada una infusión I.V. continua de Heparina, el tiempo de protombina puede ser generalmente medido a cualquier tiempo.

En la conversión desde la Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante oral debe ser la cantidad usual y entonces debe ser determinado el tiempo de protrombina a los niveles usuales.

Para asegurar una anticoagulación continua, es conveniente continuar la terapia completa con Heparina por varios días después de que el tiempo de protombina ha alcanzado el rango terapéutico. La terapia con Heparina puede entonces ser descontinuada sin problemas.

Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina: A pesar de que la dosificación debe ser ajustada para los pacientes en forma individual de acuerdo a los resultados de las pruebas de Laboratorio adecuadas, los siguientes esquemas de dosificación pueden ser usados como una guía.

Uso pediátrico: Seguir las recomendaciones de los textos pediátricos de referencia adecuados. En general, el siguiente esquema de dosificación puede ser usado como una guía:

Dosis inicial: 50 Unidades/kg (goteo I.V.)

Dosis de mantención: 100 Unidades/kg (goteo I.V.) cada 4 horas, o 20.000 unidades/ m² /24 horas en forma continua.

Cirugía cardíaca y de vasos sanguíneos: Los pacientes bajo una perfusión corporal total para una cirugía de corazón abierto deben recibir una dosis inicial de no menos de 150 unidades de Heparina sódica por kilogramo de peso corporal. Frecuentemente, una dosis de 300 unidades de Heparina sódica por kilogramo de peso corporal es usada para procedimientos



estimados de menos de 60 minutos 6.400 Unidades por kilogramo para aquellos estimados de más de 60 minutos.

Profilaxis de tromboembolismo post-operatorio con bajas dosis: Un número de ensayos bien controlados han demostrado que una profilaxis de Heparina en bajas dosis, dadas inmediatamente antes y después de la cirugía, reducirá la incidencia de una trombosis post-operatoria de venas profundas de las piernas y de un embolismo pulmonar clínico.

La dosificación más ampliamente usada ha sido 5.000 Unidades cada 8 a 12 horas por 7 días o hasta que el paciente este totalmente ambulatorio, cualquiera sea la duración. La heparina dada por una inyección subcutánea profunda en el brazo o abdomen con una aguja delgada (25 a 26 G) minimiza el trauma tisular. Está recomendada una solución concentrada de Heparina sódica. Esta profilaxis debe ser reservada para pacientes con más de 40 años sometidos a cirugía mayor. Deben ser incluidos los pacientes con desórdenes de sangramiento, sufriendo neurocirugía, Anestesia espinal, Cirugía ocular u operaciones potencialmente sanguíneas, tanto como los pacientes recibiendo anticoagulantes orales o drogas activas a las plaquetas. El valor de esta profilaxis en cirugía de cadera no se ha establecido.

Debe tenerse en mente la posibilidad de un incremento del sangramiento durante la cirugía o el postoperatorio. Si ocurre este sangramiento durante la cirugía o el postoperatorio. Si ocurre este sangramiento es conveniente la discontinuación de la Heparina y la neutralización con Protamina sulfato. Si se desarrolla una evidencia clínica de tromboembolismo, a pesar de la profilaxis con dosis bajas, deben ser dadas dosis terapéuticas completas de anticoagulantes a menos que estén contraindicados. Todos los pacientes deben ser monitorizados previo a la heparinización para descartar los desórdenes del sangramiento y este monitoreo debe ser realizado con pruebas de coagulación adecuadas inmediatamente antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deben estar normales o levemente elevados. No es usualmente necesario el monitoreo diario de los efectos de la dosis bajas de Heparina en los pacientes con parámetros de coagulación normales.

Uso de diálisis extracorpórea: Seguir indicaciones operativas del equipo.

Transfusión sanguínea: Adicionar de 400 a 600 unidades por 100 mL de sangre completa. Usualmente 7.500 unidades de Heparina sódica son agregadas a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio (ó 75.000 unidades por 1.000 mL de la misma solución) y mezcladas, y desde esa misma solución, 6 a 8 mL son adicionados por 100 mL sangre completa. El conteo leucocitario debe ser realizado sobre sangre heparinizada dentro de dos horas después de la adición de Heparina. La sangre heparinizada no debe ser usada para el conteo de isoaglutinina, complemento, prueba de fragilidad eritrocitaria o plaquetaria.

Muestras de laboratorio: Una adición de 70 a 150 unidades de Heparina sódica por 10 a 20 mL de muestras de sangre completa es generalmente empleada para prevenir su coagulación.

Condición de venta: 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. 2019004979 emitido mediante Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20181246240

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 100 mL de solución inyectable contiene:

Heparina Sódica 2605,5 mg equivalente a 500.000 UI de Heparina

Forma farmacéutica:

Solución inyectable

Indicaciones:

Anticoagulante

Contraindicaciones:

Excepto en circunstancias especiales, este medicamento no debe usarse cuando existan los siguientes problemas médicos: amenaza de aborto, aneurisma cerebral o disecante de aorta excepto en asociación con la cirugía correctiva i hemorragia cerebrovascular confirmada o sospechada (aumenta el riesgo de hemorragia incontrolable). Hemorragia activa incontrolable, excepto en la coagulación intravascular diseminada, hipertensión grave no controlada (aumenta el riesgo de hemorragia cerebral), trombocitopenia grave inducida por heparina en los últimos meses (riesgo de recurrencia, que puede producir resistencia a la heparina y nuevas complicaciones tromboembólicas).

Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas: Reacción alérgica a la heparina, antecedentes de Alergia o asma; Cualquier proceso médico u odontológico o estado en el que el riesgo de sangrado o hemorragia esté presente, tales como: Anestesia regional o por bloqueo lumbar; Discrasias sanguíneas hemorrágicas, especialmente trombocitopenia o hemofilia; u otras tendencias hemorrágicas; Parto reciente; Diabetes grave; Endocarditis bacteriana subaguda; Antecedentes de úlcera gastrointestinal; Dispositivo intrauterino anticonceptivo; Neurocirugía reciente o prevista; Cirugía oftálmica reciente o prevista; Pericarditis o derrame pericárdico; Radioterapia reciente; Disfunción renal de leve a moderada; Disfunción renal grave; Punción lumbar reciente; Cirugía mayor o heridas que originen grandes superficies abiertas; Trauma grave, especialmente en el sistema nervioso central (SNC); Tuberculosis activa; Ulceración u otras lesiones activas del tracto gastrointestinal, respiratorio o urinario; Vasculitis grave; Disfunción hepática de leve a moderada; Disfunción hepática grave; Hipertensión de leve a moderada.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- La menstruación normal no constituye una contraindicación. Ha sido relatado que pacientes sub heparinizados, pueden desarrollar trombocitopenia inducida por la heparina, resultando de la activación de las plaquetas y de la coagulación sanguínea. Este proceso puede llevar a complicaciones tromboembólicas venosas o arterias grave, o coagulación intravascular diseminada. De esta forma, la administración de heparina deberá ser inmediatamente discontinuada si el paciente. Desarrolla una trombocitopenia debajo del 50% del conteo inicial de plaquetas. Si la continuación de la anticoagulación fuera esencial, la administración de otro anticoagulante deberá ser indicada, como los
- Heparinoides. Contiene alcohol bencílico, por lo que No debe usarse en lactantes y/o niños prematuros.
- Se deben realizar pruebas de coagulación sanguínea para comprobar el progreso del tratamiento. En el uso de la heparina profiláctica vía subcutánea se debe rotar el sitio de la inyección para evitar la presencia de hematomas. Frente a sospechas de hipersensibilidad, se recomienda el uso de una dosis de 1000 UI antes de usar la dosis habitual. Controlar el uso de Heparina durante la diálisis.
- Administrar con mucha precaución a pacientes embarazadas.

Reacciones adversas:

- Requieren atención médica: Incidencia menos frecuente o rara: Reacción alérgica (fiebre con o sin escalofríos; rinorrea; dolor de cabeza; náuseas con o sin vómitos; sensación de falta de aire, dificultad para respirar, sibilancias u opresión en el pecho; rash cutáneo, prurito o urticaria; ojos llorosos); posiblemente incluyendo shock anafilácticos; dolor en el pecho; erección frecuente o persistente; prurito y sensación de ardor, especialmente en las plantas de los pies; dolor, frío y color azul en la piel de brazos o piernas; neuropatía periférica (entumecimiento u hormigueo en manos o pies).
- Nota: Los signos y síntomas que sugieren isquemia pueden producirse en una o más extremidades aproximadamente de 6 a 10 días después del comienzo del tratamiento. Si se continúa el tratamiento con heparina, la progresión de la reacción puede dar lugar a cianosis, taquiapnea y cefalea.
- Signos y síntomas de anticoagulación excesiva que necesitan atención médica: Signos tempranos de anticoagulación excesiva: Encías que sangran al cepillarse los dientes; fuerte hemorragia o supuración de cortes o heridas; hematomas o zonas purpúreas inexplicables en la piel; hemorragias nasales inexplicables; hemorragia menstrual inusualmente fuerte o inesperada. La hemorragia o los hematomas inexplicables también pueden indicar trombocitopenia.
- Signos y síntomas de hemorragia interna: Incidencia del 5% al 15%: Dolor o hinchazón en el abdomen; dolor o molestias de espalda; sangre en la orina; heces alquitranadas, negras o sanguinolentas; estreñimiento provocado por íleo parálítico inducido por hemorragia u obstrucción intestinal; hemoptisis; mareos; dolores de cabeza intensos o continuos; dolor, rigidez o hinchazón de las articulaciones; vómitos de sangre o de material semejante a los posos del café.
- Se producen durante el tratamiento a largo plazo (6 meses o más) y requieren atención médica: Osteoporosis (dolor de espalda o costillas, disminución de la altura); pérdida de pelo no habitual.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Se producen en el lugar de la administración y requieren atención médica: Incidencia menos frecuente o rara con las inyecciones subcutáneas profundas: Hematoma (acumulación de sangre bajo la piel [ampolla sanguínea]); reacción semejante a la producida por histamina; urticaria localizada; irritación, dolor, enrojecimiento o ulceración; necrosis cutánea (exfoliación o escamas de la piel); también se han descrito varios casos de necrosis en tejidos, asociados probablemente con hemorragias cutáneas, tras la administración intravenosa de heparina.

Interacciones:

Puede interactuar con: Sangre con glucosa y citrato (ACD); Corticosteroides glucocorticoides o Corticotropina, especialmente en uso terapéutico crónico o Acido etacrínico o Salicilatos no acetilados; Anticoagulantes derivados de la cumarina o de la indandiona; Antihistamínicos o Glucósidos digitálicos o Nicotina o Tetraciclinas; Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la agregación plaquetaria, especialmente Ácido acetilsalicílico, Sulfinpirazona; Cefamandol o Cefoperazona o Cefotetan o Latamoxef o Plicamicina o Acido valproico; Cloroquina o Hidroxicloroquina; Tiamazol o Propiltiouracilo; Nitroglicerina intravenosa; Probenecid; Trombolíticos, como: Alteplasa, Anistreplasa, Estreptoquinasa o Uroquinasa.

Vía de administración:

Intravenosa, subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

- Todos los medicamentos de uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente, previo a su administración, en relación a la presencia de material extraño y descoloración. Una leve descoloración no altera su potencia.
- Cuando al Heparina es adicionada a una solución de infusión para su administración intravenosa continua, el matraz debe ser invertido a lo menos seis veces para asegurar una adecuada mezcla y prevenir la acumulación puntual de Heparina en la solución.
- La Heparina sódica no es efectiva por una administración oral y debe ser dada por inyección intravenosa intermitente, infusión intravenosa, inyección subcutánea profunda (intraadiposa, por ejemplo, sobre la cresta ilíaca o la capa grasa abdominal). La ruta de administración abdominal debe ser evitada debido a frecuente ocurrencia de hematoma en el sitio de inyección.
- La dosificación de Heparina sódica debe ser ajustada de acuerdo a los resultados de las pruebas de coagulación del paciente. Cuando al Heparina es dada por infusión intravenosa continua, el tiempo de coagulación debe ser determinado aproximadamente cada 4 horas en los estados tempranos de tratamientos.
- Cuando la droga es administrada intermitentemente por inyección intravenosa, las pruebas de coagulación deben ser realizadas antes de cada inyección durante los primeros estados de tratamiento y a intervalos apropiados después. La dosificación



- Se considera adecuada cuando el Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (T.P.T.A) es de 1,5 a 2 veces normal o cuando el tiempo de coagulación de sangre completa está elevado aproximadamente 2,5 a 3 veces por sobre el valor de control. Después de inyecciones subcutáneas profundas (intraadiposas), las pruebas para la adecuación de la dosificación son mejor realizadas en muestras extraídas a 6 horas después de las inyecciones.
- Están recomendados frecuentes conteos plaquetarios, hematocritos y pruebas para detectar sangre oculta en las heces durante el curso completo de la terapia con Heparina, independiente de la ruta de administración.
- Conversión a un anticoagulante oral: Cuando debe ser comenzado el tratamiento con un anticoagulante oral del tipo de las cumarinas o similar en los pacientes ya recibiendo Heparina sódica, deben ser determinadas pruebas basales y posteriores de la actividad de protombina a un tiempo cuando la protombina a un tiempo cuando la actividad de la Heparina está también baja para efectuar el tiempo de protombina. Este es cerca de 5 horas, después del último bolo I.V. y 24 horas después de la última dosis subcutánea. Si es usada una infusión I.V. continua de Heparina, el tiempo de protombina puede ser generalmente medido a cualquier tiempo.
- En la conversión desde la Heparina a un anticoagulante oral, la dosis del anticoagulante oral debe ser la cantidad usual y entonces debe ser determinado el tiempo de protrombina a los niveles usuales.
- Para asegurar una anticoagulación continua, es conveniente continuar la terapia completa con Heparina por varios días después de que el tiempo de protombina ha alcanzado el rango terapéutico. La terapia con Heparina puede entonces ser descontinuada sin problemas.
- Efecto anticoagulante terapéutico con dosis completa de Heparina: A pesar de que la dosificación debe ser ajustada para los pacientes en forma individual de acuerdo a los resultados de las pruebas de Laboratorio adecuadas, los siguientes esquemas de dosificación pueden ser usados como una guía.
- Uso pediátrico: Seguir las recomendaciones de los textos pediátricos de referencia adecuados. En general, el siguiente esquema de dosificación puede ser usado como una guía:
 - Dosis inicial: 50 Unidades/kg (goteo I.V.)
 - Dosis de mantención: 100 Unidades/kg (goteo I.V.) cada 4 horas, o 20.000 unidades/ m² /24 horas en forma continua.
- Cirugía cardíaca y de vasos sanguíneos: Los pacientes bajo una perfusión corporal total para una cirugía de corazón abierto deben recibir una dosis inicial de no menos de 150 unidades de Heparina sódica por kilogramo de peso corporal. Frecuentemente, una dosis de 300 unidades de Heparina sódica por kilogramo de peso corporal es usada para procedimientos estimados de menos de 60 minutos 6.400 Unidades por kilogramo para aquellos estimados de más de 60 minutos.
- Profilaxis de tromboembolismo post-operatorio con bajas dosis: Un número de ensayos bien controlados han demostrado que una profilaxis de Heparina en

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bajas dosis, dadas inmediatamente antes y después de la cirugía, reducirá la incidencia de una trombosis post-operatoria de venas profundas de las piernas y de un embolismo pulmonar clínico.

- La dosificación más ampliamente usada ha sido 5.000 Unidades cada 8 a 12 horas por 7 días o hasta que el paciente este totalmente ambulatorio, cualquiera sea la duración. La heparina dada por una inyección subcutánea profunda en el brazo o abdomen con una aguja delgada (25 a 26 G) minimiza el trauma tisular. Está recomendada una solución concentrada de Heparina sódica. Esta profilaxis debe ser reservada para pacientes con más de 40 años sometidos a cirugía mayor. Deben ser incluidos los pacientes con desórdenes de sangramiento, sufriendo neurocirugía, Anestesia espinal, Cirugía ocular u operaciones potencialmente sanguíneas, tanto como los pacientes recibiendo anticoagulantes orales o drogas activas a las plaquetas. El valor de esta profilaxis en cirugía de cadera no se ha establecido.
- Debe tenerse en mente la posibilidad de un incremento del sangramiento durante la cirugía o el postoperatorio. Si ocurre este sangramiento durante la cirugía o el postoperatorio. Si ocurre este sangramiento es conveniente la discontinuación de la Heparina y la neutralización con Protamina sulfato. Si se desarrolla una evidencia clínica de tromboembolismo, a pesar de la profilaxis con dosis bajas, deben ser dadas dosis terapéuticas completas de anticoagulantes a menos que estén contraindicados. Todos los pacientes deben ser monitorizados previo a la heparinización para descartar los desórdenes del sangramiento y este monitoreo debe ser realizado con pruebas de coagulación adecuadas inmediatamente antes de la cirugía. Los valores de las pruebas de coagulación deben estar normales o levemente elevados. No es usualmente necesario el monitoreo diario de los efectos de la dosis bajas de Heparina en los pacientes con parámetros de coagulación normales.
- Uso de diálisis extracorpórea: Seguir indicaciones operativas del equipo.
- Transfusión sanguínea: Adicionar de 400 a 600 unidades por 100 mL de sangre completa. Usualmente 7.500 unidades de Heparina sódica son agregadas a 100 mL de solución inyectable de cloruro de sodio (ó 75.000 unidades por 1.000 mL de la misma solución) y mezcladas, y desde esa misma solución, 6 a 8 mL son adicionados por 100 mL sangre completa. El conteo leucocitario debe ser realizado sobre sangre heparinizada dentro de dos horas después de la adición de Heparina. La sangre heparinizada no debe ser usada para el conteo de isoaglutinina, complemento, prueba de fragilidad eritrocitaria o plaquetaria.
- Muestras de laboratorio: Una adición de 70 a 150 unidades de Heparina sódica por 10 a 20 mL de muestras de sangre completa es generalmente empleada para prevenir su coagulación.

Condición de venta:

Uso Institucional

Norma Farmacológica: 17.3.1.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la IPP allegada mediante radicado 20181246240.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda aprobar PGR versión 00 del producto HEPARINA SÓDICA.

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. Así mismo, de ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.8 PRIORIX VACUNA INYECTABLE

Expediente : 227593
Radicado : 20181243209 / 20191117090
Fecha : 20/06/2019
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada vial reconstituido (1 dosis por 0.5 mL) contiene virus vivos atenuados antisarampión (cepa Swthwarz) mayor o igual que $10^{3.0}$ CCID50, virus vivos atenuados antiparotiditis (cepa RIT 4385) mayor o igual que $10^{3.7}$ CCID50, virus vivos atenuado antirubeola (cepa Wistar RA27/3) mayor o igual que $10^{3.0}$ CCID50

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicada para la inmunización activa contra el sarampión, la parotiditis y la rubéola.

Contraindicaciones:

Contraindicada en personas con hipersensibilidad sistémica conocida a la neomicina o a cualquier otro componente de la vacuna (para alergia al huevo). Un historial de dermatitis por contacto con la neomicina no constituye una contraindicación.

Contraindicada en personas que han mostrado signos de hipersensibilidad después de la administración previa de las vacunas contra el sarampión, la parotiditis o la rubéola.

Contraindicada para sujetos con inmunodeficiencia humoral o celular (primaria o adquirida) severa, p. ej., infección por VIH sintomático.

Contraindicada para mujeres embarazadas. El embarazo deberá evitarse durante un mes después de la vacunación.

Precauciones y advertencias:

Al igual que sucede con otras vacunas, se debe posponer la administración de Priorix en personas que presentan una enfermedad febril severa aguda. No obstante, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan implementados los debidos procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

Antes de inyectar la vacuna, habrá que esperar a que se evapore el alcohol u otros agentes utilizados para desinfectar la piel, ya que estas sustancias pueden inactivar los virus atenuados de la vacuna.

Podría obtenerse una protección limitada contra el sarampión si se administra la vacuna en un lapso de 72 horas tras la exposición al sarampión natural.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los niños menores de 12 meses de edad pudieran no desarrollar una respuesta suficiente contra el componente del sarampión de la vacuna, debido a la posible persistencia de anticuerpos maternos contra el virus del sarampión. Esto no debe impedir el uso de la vacuna en lactantes (< 12 meses), ya que la vacunación puede estar indicada en ciertas situaciones como las que se presentan en las zonas de alto riesgo. En estas circunstancias se debe considerar la revacunación a los 12 meses de edad o posteriormente.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco común de que se presente una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Los componentes de sarampión y parotiditis de la vacuna se producen en cultivos de células embrionarias de pollo y por lo tanto pueden contener trazas de proteína de huevo. Es posible que las personas con una historia de reacciones anafilácticas, anafilactoides, u otras reacciones inmediatas (p.ej. urticaria generalizada, inflamación de la boca y la garganta, dificultad al respirar, hipotensión, o shock) subsecuentes a la ingestión de huevo presenten un riesgo mayor de reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato después de la vacunación, aunque se ha mostrado que estos tipos de reacciones son muy raros. Los individuos que han experimentado anafilaxia después de la ingestión de huevo deberían ser vacunados con suma cautela, teniendo disponible tratamiento adecuado para anafilaxia en caso de ocurrir tal reacción.

Priorix se debe administrar con precaución a personas con antecedentes personales o familiares de enfermedades alérgicas o de convulsiones.

No se ha documentado la transmisión de los virus del sarampión y la parotiditis de sujetos vacunados a contactos sensibles. Se sabe que la excreción faríngea del virus de la rubéola ocurre aproximadamente entre 7 y 28 días tras la vacunación, con una excreción máxima hacia el día 11. Aun así, no existe evidencia de transmisión de este virus excretado a contactos sensibles.

En un número limitado de sujetos se administró Priorix por vía intramuscular. Se obtuvo una respuesta inmune adecuada para los tres componentes de la vacuna.

Priorix no debe administrarse por vía intravascular.

Al igual que con cualquier vacuna, es posible que no se desencadene una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Se han comunicado casos de agravamiento de trombocitopenia y de recurrencia de la misma en sujetos que padecieron trombocitopenia tras la primera dosis después de la vacunación con vacunas vivas antisarampionosa, antiparotidea y antirrubéolica. En tales casos, el riesgo beneficio de la inmunización con Priorix deberá evaluarse cuidadosamente.

Existen datos limitados sobre el uso de Priorix en sujetos inmunodeprimidos; por lo tanto, la vacunación debe considerarse con precaución y solo cuando, según la opinión del médico, los beneficios superen los riesgos (p. ej., sujetos con VIH asintomático).

Los sujetos inmunodeprimidos que no tienen contraindicación para esta vacuna pueden no responder tan bien como los sujetos inmunocompetentes; por lo tanto, algunos de estos sujetos pueden contraer sarampión, parotiditis o rubéola a pesar de la correcta administración de la vacuna. Los sujetos inmunodeprimidos deben ser supervisados cuidadosamente para detectar signos de sarampión, parotiditis o rubéola.

Reacciones adversas:

En estudios clínicos controlados, fueron monitoreados activamente los signos y síntomas durante un período de seguimiento de 42 días. También se pidió a los vacunados que informaran cualquier evento clínico durante el período de estudio.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en un total de aproximadamente 12000 sujetos que recibieron Priorix en ensayos clínicos.

Las frecuencias se informan como:

Muy común ($\geq 1/10$)/ Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)/ Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)/ Ocasional ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$)/ Muy ocasional ($< 1/10,000$)

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
Infecciones e infestaciones	Común	Infección del tracto respiratorio superior
	Poco común	Otitis media
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Poco común	Linfadenopatía
Alteraciones en el sistema inmune	Ocasional	Reacciones alérgicas
Alteraciones en el metabolismo y la nutrición	Poco común	Anorexia
Alteraciones psiquiátricas	Poco común	Nerviosismo, llanto anormal, insomnio
Alteraciones en el sistema nervioso	Ocasional	Convulsiones febriles
Alteraciones oculares	Poco común	Conjuntivitis
Alteraciones en el sistema respiratorio, torácico y mediastínico	Poco común	Bronquitis, tos
Alteraciones en el sistema gastrointestinal	Poco común	Hipertrofia de la glándula parótida, diarrea, vómito
Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo	Común	Exantema
Alteraciones generales y en el sitio de administración	Muy común	Enrojecimiento en el sitio de la inyección, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)
	Común	Dolor e inflamación en el sitio de la inyección, fiebre $> 39.5^{\circ}\text{C}$ (rectal) o $> 39^{\circ}\text{C}$ (axilar/oral)

En general, fue similar la categoría de frecuencia de las reacciones adversas para la primera y la segunda dosis de la vacuna. La excepción a esto fue el dolor en el sitio de la inyección que fue “Común” después de la primera dosis de la vacuna y “Muy común” después de la segunda dosis de la vacuna.

Durante la vigilancia posterior a la comercialización, se han informado las siguientes reacciones adicionales asociadas temporalmente con la vacunación con Priorix.

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
Infecciones e infestaciones	Ocasional	Meningitis, síndrome similar al sarampión, síndrome similar a la parotiditis (incluidas orquitis, epididimitis y parotitis)
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Ocasional	Trombocitopenia, púrpura trombocitopénica

Alteraciones en el sistema inmune	Ocasional	Reacciones anafilácticas
Alteraciones en el sistema nervioso	Ocasional	Encefalitis, cerebelitis, síntomas similares a la cerebelitis (incluidas alteración transitoria de la marcha y ataxia transitoria), síndrome de Guillain Barré, mielitis transversa, neuritis periférica
Alteraciones vasculares	Ocasional	Vasculitis (incluidos púrpura de Henoch Schonlein y síndrome de Kawasaki)
Alteraciones en la piel y el tejido subcutáneo	Ocasional	Eritema multiforme
Alteraciones musculoesqueléticas y en el tejido conectivo	Ocasional	Artralgia, artritis

La administración intravascular accidental puede dar origen a reacciones graves e incluso a un shock. Las medidas inmediatas dependen de la gravedad de la reacción.

En los estudios comparativos, se reportó una incidencia menor, de significancia estadística, de dolor local, enrojecimiento e inflamación con Priorix en comparación con el comparador. La incidencia de las demás reacciones adversas antes enumeradas fue similar en ambas vacunas.

Interacciones:
Si se tiene que hacer la prueba de tuberculina, ésta debe realizarse antes o simultáneamente con la vacunación, ya que se ha comunicado que la vacuna de virus vivos de sarampión (y, posiblemente, de parotiditis) puede causar una depresión temporal de la sensibilidad de la piel a la tuberculina. Esta anergia puede durar entre 4 y 6 semanas, por lo que la prueba de la tuberculina no deberá realizarse durante ese período después de la vacunación, a fin de evitar resultados falsos negativos.

Se ha demostrado mediante estudios clínicos que Priorix puede administrarse simultáneamente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o una combinación de ellas: vacuna hexavalente (DTPa-HBV-IPV/Hib), vacuna antidiftérica, antitetánica y antitosferina acelular (DTPa), vacuna con contenido reducido de antígeno de difteria, tétanos y tosferina (dTpa), vacuna contra *Haemophilus influenza* tipo b (Hib), vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV), vacuna contra la hepatitis B (HBV), vacuna contra la hepatitis A (HAV), vacuna antimeningocócica del serogrupo B (MenB), vacuna conjugada antimeningocócica del serogrupo C (MenC), vacuna conjugada antimeningocócica de los serogrupos A, C, W-135 e Y (MenACWY), vacuna contra la varicela y vacuna conjugada antineumocócica (PCV).

Además, por lo general, se acepta que la vacuna combinada de sarampión, parotiditis y rubéola puede administrarse al mismo tiempo que la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV) o las vacunas de difteria, tétanos y tosferina de célula completa (DTPw).

Si Priorix se administra al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Si no se puede administrar Priorix al mismo tiempo que otras vacunas de virus vivos atenuados, se debe dejar un intervalo de por lo menos un mes entre ambas vacunaciones.

En personas que hayan recibido gammaglobulinas humanas o una transfusión sanguínea, se retrasará la vacunación por lo menos tres meses, puesto que existe la posibilidad de que la vacuna fracase Priorix debido a la adquisición pasiva de anticuerpos contra la parotiditis, el sarampión y la rubéola.

Puede administrarse como una dosis de refuerzo en sujetos que hayan sido vacunados previamente con otra vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubéola.

Vía de administración:
Subcutánea, intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Posología

Se recomienda una dosis única de 0,5 ml de la vacuna reconstituida.

En vista de que los planes de vacunación varían en los diferentes países, el esquema recomendado para cada país deberá estar de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Método de administración

Priorix debe administrarse mediante inyección subcutánea, aunque también puede administrarse por inyección intramuscular en la región deltoidea o en la parte anterolateral del muslo. La vacuna debe administrarse mediante inyección subcutánea en sujetos con trastornos hemorrágicos (p. ej., trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación). Para obtener las instrucciones acerca de la reconstitución del medicamento antes de su administración, consulte “Instrucciones para el empleo/manejo”.

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. 2019004466 emitido mediante Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS 014 &GDS015/IPI 10 (09/02/2017)
- Información para prescribir versión GDS 014 &GDS015/IPI 10 (09/02/2017)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.9 FLUQUADRI® VACUNA ANTIINFLUENZA 0,5 ML

Expediente : 20071968
Radicado : 20181267378 / 20191118617
Fecha : 21/06/2019
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A.

Composición:
Cada 0,5mL de suspensión contiene 15 µg de virus análogo a A/MICHIGAN/45/2015 (H1N1), 15 µg de virus análogo a A/SINGAPURE/INFIMH-16-0019/2016 NIB-104 (H3N2), 15 µg de virus análogo a B/PHUKET/3073/2013 y 15 µg de virus análogo a B/BRISBANE/60/2008.

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



FLUQUADRI® es una vacuna antiinfluenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de la influenza tipos a y b contenidos en la vacuna.

El uso de FluQuadri se ha aprobado para personas a partir de los 6 meses de edad.

Contraindicaciones:

La administración de FluQuadri está contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna, como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha notificado recurrencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna antiinfluenza. Si se ha producido SGB en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación antiinfluenza, la decisión de administrar FluQuadri debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

Prevención y gestión de reacciones alérgicas

Debe disponerse de tratamiento y supervisión médicos para manejar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Inmunocompetencia alterada

Si se administra FluQuadri a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

La vacunación con FluQuadri puede no proteger a todos los receptores.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Adultos

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de 18 años recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 570 receptores, la mitad con edades de entre 18 y 60 años y la otra mitad, de 61 años o más.

En los adultos a partir de los 18 años, la reacción más frecuente ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fue dolor (47,4%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (23,7%), dolor de cabeza (15,8%) y malestar general (10,5%).

En el período de seguimiento, se produjeron dos eventos adversos graves, 1 (0,5%) en el grupo de FluQuadri y 1 (0,5%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

Adultos mayores

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de los 65 años de edad recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 675 receptores.

En los adultos a partir de los 65 años de edad y mayores, la reacción más frecuente ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fue dolor (32,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (18,3%), dolor de cabeza (13,4%) y malestar general (10,7%).

Se notificaron tres eventos adversos graves durante el período de seguimiento, 2 (0,9%) en el grupo de TIV-1 y 1 (0,4%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

Experiencia posterior a la comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri.

Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone. Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los eventos adversos se incluyeron en base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- Trastornos oculares: hiperemia ocular
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- Trastornos vasculares: vasculitis, vasodilatación/sofocos
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- Trastornos gastrointestinales: vómitos

Interacciones:

No se dispone de datos que evalúen la administración concomitante de FluQuadri y otras vacunas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Edad	Dosis	Calendario
De 36 meses a 8 años	Una o dos dosis, 0,5 mL cada una	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia.
A partir de 9 años	Una dosis, 0,5 mL	-

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2019005575 emitido mediante Acta No. 04 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181267378
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181267378
- Resumen de características del producto mediante radicado No. 20181267378

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, 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 0,5mL de suspensión contiene 15 µg de virus análogo a A/MICHIGAN/45/2015 (H1N1), 15 µg de virus análogo a A/SINGAPORE/INFIMH-16-0019/2016 NIB-104 (H3N2), 15 µg de virus análogo a B/PHUKET/3073/2013 y 15 µg de virus análogo a B/BRISBANE/60/2008.

Forma farmacéutica: Suspensión

Indicaciones:

FLUQUADRI® es una vacuna antiinfluenza tetravalente inactivada indicada para prevenir la enfermedad de la gripe causada por los virus de la influenza tipos a y b contenidos en la vacuna.

El uso de FluQuadri se ha aprobado para personas a partir de los 6 meses de edad.

Contraindicaciones:

La administración de FluQuadri está contraindicada en caso de reacción alérgica grave (por ejemplo, anafilaxia) a cualquier componente de la vacuna, como la proteína del huevo, o a una dosis anterior de cualquier vacuna contra la influenza.

Precauciones y advertencias:

Síndrome de Guillain-Barré

Se ha notificado recurrencia del síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociada temporalmente a la administración de la vacuna antiinfluenza. Si se ha producido SGB en las 6 semanas posteriores a la anterior vacunación antiinfluenza, la decisión de administrar FluQuadri debe basarse en una cuidadosa consideración de los posibles riesgos y beneficios.

Prevención y gestión de reacciones alérgicas

Debe disponerse de tratamiento y supervisión médicos para manejar las posibles reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Inmunocompetencia alterada

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se administra FluQuadri a personas inmunodeprimidas, como las que reciben terapias inmunodepresoras, es posible que no se obtenga la respuesta inmunitaria esperada.

Limitaciones de la efectividad de la vacuna

La vacunación con FluQuadri puede no proteger a todos los receptores.

Reacciones adversas:

Experiencia en estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de eventos adversos observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con los índices de los estudios clínicos de otra vacuna y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

Adultos

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de 18 años recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 570 receptores, la mitad con edades de entre 18 y 60 años y la otra mitad, de 61 años o más.

En los adultos a partir de los 18 años, la reacción más frecuente ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fue dolor (47,4%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (23,7%), dolor de cabeza (15,8%) y malestar general (10,5%).

En el período de seguimiento, se produjeron dos eventos adversos graves, 1 (0,5%) en el grupo de FluQuadri y 1 (0,5%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

Adultos mayores

En un ensayo multicéntrico realizado en los EE. UU., adultos a partir de los 65 años de edad recibieron una dosis de FluQuadri o de una de dos formulaciones de vacuna antiinfluenza trivalente (TIV-1 o TIV-2) de comparación. Cada una de las formulaciones trivalentes contenía un virus de la influenza tipo B que correspondía a uno de los dos virus de tipo B de FluQuadri (un virus de tipo B de linaje Victoria o un virus tipo B de linaje Yamagata). El conjunto de análisis de seguridad incluyó 675 receptores.

En los adultos a partir de los 65 años de edad y mayores, la reacción más frecuente ($\geq 10\%$) en el lugar de la inyección fue dolor (32,6%); las reacciones adversas sistémicas solicitadas más frecuentes fueron mialgia (18,3%), dolor de cabeza (13,4%) y malestar general (10,7%).

Se notificaron tres eventos adversos graves durante el período de seguimiento, 2 (0,9%) en el grupo de TIV-1 y 1 (0,4%) en el grupo de TIV-2. No se informaron muertes durante el período del estudio.

Experiencia posterior a la comercialización

Actualmente no se dispone de datos posteriores a la comercialización para la vacuna FluQuadri.

Los siguientes eventos se han notificado espontáneamente durante el uso posterior a la autorización de la formulación trivalente de Fluzone. Como estos eventos son de notificación voluntaria en una población de tamaño indeterminado, no siempre se

puede estimar con exactitud la frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Los eventos adversos se incluyeron en base a uno o más de los siguientes factores: intensidad, frecuencia de la notificación o solidez de la evidencia de una relación causal con Fluzone.

- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: trombocitopenia, linfadenopatía
- Trastornos del sistema inmunitario: anafilaxia, otras reacciones alérgicas/hipersensibilidad (como urticaria, angioedema)
- Trastornos oculares: hiperemia ocular
- Trastornos del sistema nervioso: síndrome de Guillain-Barré (SGB), convulsiones, convulsiones febriles, mielitis (incluidas encefalomielitis y mielitis transversa), parálisis facial (parálisis de Bell), neuritis óptica/neuropatía, neuritis braquial, síncope (poco después de la vacunación), mareos, parestesia
- Trastornos vasculares: vasculitis, vasodilatación/sofocos
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, faringitis, rinitis, tos, sibilancias, sensación de opresión en la garganta
- Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: síndrome de Stevens-Johnson
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: prurito, astenia/fatiga, dolor de las extremidades, dolor torácico
- Trastornos gastrointestinales: vómitos

Interacciones:
No se dispone de datos que evalúen la administración concomitante de FluQuadri y otras vacunas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Edad	Dosis	Calendario
De 36 meses a 8 años	Una o dos dosis, 0,5 mL cada una	Si se aplican 2 dosis, administrarlas por lo menos con un mes de diferencia.
A partir de 9 años	Una dosis, 0,5 mL	-

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Cada 0,5mL de suspensión contiene 15 µg de virus análogo a A/MICHIGAN/45/2015 (H1N1), 15 µg de virus análogo a A/SINGAPORE/INFIMH-16-0019/2016 NIB-104 (H3N2), 15 µg de virus análogo a B/PHUKET/3073/2013 y 15 µg de virus análogo a B/BRISBANE/60/2008.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20181267378, la Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181267378 y el resumen de características del producto mediante radicado No. 20181267378

Se recomienda, aprobar el PGR versión 4.0 del producto Fluquadri.

3.6.10 RHOGAM

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 19938618
Radicado : 20191126459
Fecha : 04/07/2019
Interesado : Kedrion Biopharma INC.

Composición:

Cada jeringa prellenada por 1mL contiene inmunoglobulina humana IgG conteniendo 300 mg (como mínimo) de inmunoglobulina anti-D Rho

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

El RhoGAM es inmunoglobulina indicada para la prevención de la inmunización Rh en:

- Embarazo y otras condiciones obstétricas en mujeres Rh negativas, a menos que el padre o el bebé sean Rh negativos, por ejemplo, el parto de un bebé Rh positivo independientemente de los grupos ABO de la madre y el bebé, cualquier hemorragia materno-fetal antes del parto (sospechada o comprobada), pérdida de embarazo real o amenaza de pérdida en cualquier etapa de la gestación y embarazo ectópico.
- Prevención de la inmunización Rh en cualquier persona con Rh negativo después de una transfusión incompatible de productos sanguíneos o de sangre Rh positiva.
- Limitación de uso

Embarazo y otras condiciones obstétricas: en caso de uso posparto, el RhoGAM es previsto para la administración materna. No inyecte al recién nacido.

Contraindicaciones:

Individuos Rh positivos.

Pacientes con antecedentes conocidos de reacciones sistémicas severas o anafilácticas en la administración de productos con inmunoglobulina humana.

Precauciones y advertencias:

- Las reacciones de hipersensibilidad severa pueden ocurrir con el uso de RhoGAM
- El RhoGAM debe administrarse en un entorno donde se disponga de equipos adecuados, medicamentos como la epinefrina y personal capacitado en el manejo de la hipersensibilidad, la anafilaxis y el shock.
- Los productos hechos de sangre humana pueden conducir a un riesgo de transmisión de agentes infecciosos, por ejemplo, virus, la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD).
- Después de la administración de inmunoglobulina Rho(D), un aumento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente en la sangre del paciente puede producir resultados positivos en las pruebas serológicas.

Transfusión sanguínea incompatible

Los pacientes tratados con transfusiones incompatibles de Rh deben ser controlados por medios clínicos y de laboratorio para detectar signos y síntomas de una reacción hemolítica.

Reacciones adversas:

Acta No. 14 de 2019 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

- Las reacciones adversas que han sido reportadas con mayor frecuencia en pacientes a los que se les administraron productos de inmunoglobulina (humana) Rho(D) son reacciones en el lugar de la inyección, como hinchazón, induración, enrojecimiento y dolor o calor leve. Las posibles reacciones sistémicas son erupciones en la piel, dolores corporales o una ligera elevación de la temperatura.
- Las reacciones sistémicas graves incluyen reacciones alérgicas y reacciones hemolíticas.

Interacciones:

- Puede alterar la eficacia de las vacunas vivas como el sarampión, las paperas y la varicela. La administración de vacunas vivas generalmente debe demorarse hasta 12 semanas después de la dosis final de inmunoglobulina. Si se administra dentro de los 14 días posteriores a la administración de una vacuna viva, la eficacia de la vacuna puede verse afectada.
- La vacunación posparto en mujeres susceptibles a la rubéola utilizando la vacuna contra la rubéola o MMR no debe retrasarse debido a la recepción de inmunoglobulina (humana) Rho(D).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:
Para uso intramuscular únicamente

Embarazo y otras condiciones obstétricas:

Dosis	Indicación	Notas*
RhoGAM (300 µg) (1500 IU)	Posparto (si el recién nacido tiene Rh positivo) Administrar dentro de las 72 horas a partir del parto.	Se indican dosis adicionales de RhoGAM cuando el paciente ha estado expuesto a >15mL de glóbulos rojos Rh positivos.
	Anteparto: *Profilaxis de las 26 a las 28 semanas de gestación. Administrar dentro de las 72 horas a partir de la exposición sospechada o comprobada a los glóbulos rojos Rh positivos *Complicaciones obstétricas / procedimientos invasivos después de las 13 semanas de gestación	Si la profilaxis está indicada antes del parto, es esencial que la madre reciba una dosis posparto si él bebe tiene Rh positivo.

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. 20191126459

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de control de calidad por parte del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Laboratorio Fisicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.11 KOATE® D.V.I. 500 UI

Expediente : 28996
Radicado : 20191071055
Fecha : 15/04/2019
Interesado : Grifols Colombia Ltda

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación 500 UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución Inyectable

Indicaciones:

Koate-DVI está indicado en el tratamiento de la hemofilia en la que este demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII.
(Tratamiento de la hemofilia A)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento. Adminístrese con precaución durante el embarazo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones Generales

1. Koate-DVI está destinado para el tratamiento de trastornos hemorrágicos debidos a una deficiencia del factor VIII. Esta deficiencia debe estar comprobada antes de administrar Koate-DVI.
2. Adminístrese el producto dentro de las 3 horas siguiente a la reconstitución. No deberá refrigerarse el producto después de reconstituido.
3. Adminístrese el producto solamente por vía intravenosa.
4. Deberá usarse una aguja de filtro antes de administrarse el producto.
5. Koate-DVI contiene niveles de isoaglutininas de grupos sanguíneos no significativas clínicamente, cuando se trata de controlar episodios hemorrágicos menores. Cuando se requieran dosis altas o frecuentes, se deberá vigilar a las pacientes de grupos sanguíneos A, B o AB por medio de hematocrito para signos de anemia progresiva, así como por medio de pruebas directas de Coombs.
6. la administración del producto y el manejo del equipo de Infusión y las agujas deben hacerse con precaución. Coloque las agujas en un recipiente imperforable sellado herméticamente después de un sólo uso. Descarte todo el equipo utilizado incluyendo cualquier remanente del producto Koate-DVI reconstituido según los procedimientos de bioriesgo.

Advertencias

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de plasma humano incluyen la selección de donantes, selección de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación efectivas para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como VIH, VHB y VHC. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para las mujeres embarazadas (infección fetal) y para personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Reacciones adversas:

Reacciones alérgicas pueden resultar de la administración de preparaciones de factor antihemofílico (humano). En un total de 1053 infusiones que se llevaron a cabo durante un estudio clínico con Koate-DVI, se observaron 10 reacciones adversas relacionadas con siete infusiones; esto es, una frecuencia de 0.7% infusiones asociadas con reacciones adversas. Todas las reacciones fueron Leves se incluyeron parestesia, visión borrosa, dolor de cabeza, náusea, dolor abdominal y sensación de nerviosismo.

Interacciones:

No se conocen interacciones de productos que contienen el factor VIII de la coagulación sanguínea humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Cada frasco de Koate-DVI tiene expresada en la etiqueta el contenido de factor antihemofílico (humano) en unidades internacionales por frasco. El producto reconstituido debe administrarse intravenosamente por inyección directa con jeringa o por infusión por goteo. El producto debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.

Enfoque general al tratamiento y evaluación de la eficacia del tratamiento: Las dosis que se describen a continuación se presentan solamente como una guía general. Se debe enfatizar que la dosis de Koate-DVI requerida para la hemostasis se debe ajustar según las necesidades del paciente, la severidad de la deficiencia, la severidad de la hemorragia, la presencia de inhibidores y el nivel deseado de factor VIII. Frecuentemente es de importancia crítica el seguimiento del curso de la terapia con ensayos del nivel de factor VIII.

El efecto clínico de Koate-DVI es el elemento más importante en la evaluación de la efectividad del tratamiento. Es posible que sea necesario administrar más Koate-DVI del calculado, con el objeto de obtener resultados clínicos satisfactorios. Si con la dosis calculada no se obtienen los niveles esperados de factor VIII, o si no se controla la hemorragia después de la administración de la dosis calculada se debe sospechar la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Se debe verificar la presencia de este inhibidor y se debe cuantificar su nivel con los análisis de laboratorio adecuados.

Cuando un inhibidor está presente la dosis requerida del factor antihemofílico VIII (humano) es extremadamente variable y solamente puede determinarse con la respuesta clínica.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos pacientes con bajos títulos de inhibidores (<10 Unidades Bethesda), pueden ser tratados con éxito usando factor VIII sin que haya como resultado un aumento anamnóstico en el título del inhibidor.

Se deben evaluar los niveles de factor VIII y la respuesta clínica al tratamiento para asegurar la obtención de una respuesta adecuada.

Tratamientos de inmunotolerancia usando dosis repetidas de concentrado de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII administradas repetidamente puede resultar en la erradicación del inhibidor de factor VIII.. En los regímenes con más éxito se han empleado dosis altas de factor VIII administrado por lo menos una vez al día, pero ningún solo régimen de dosificación ha sido aceptado universalmente como el más eficaz. También es aconsejable consultar con un experto en hemofilia que tenga experiencia con el manejo de regímenes de inmunotolerancia

Calculo de la dosis

La elevación en vivo del nivel del factor VIII (porcentaje de lo normal) se puede calcular multiplicando la dosis de factor antihemofílico (humano) por kilogramo de peso corporal (UI/kg) por 2%. Este método cálculo se basa en los hallazgos clínicos de Abildgaard y colaboradores.

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 Inserto Ver. 4- 2018 (3054749) (Rev. Dic-2018)

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 de riesgos-(PGR), revisada la versión 1,3 del PGR de KOATE® D.V.I 500 UI por tratarse de una renovación, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia del titular del registro sanitario, donde se encuentre descrita la metodología necesaria para la captura y evaluación los eventos adversos notificados, teniendo en cuenta que como plan de farmacovigilancia descrito en el PGR, proponen actividades de farmacovigilancia de rutina potenciales.

Así mismo, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, control de calidad por parte del Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.6.12 HUMAN ALBUMIN 20%

Expediente : 19902443
Radicado : 20181196099 / 20191108202 / 20191120069
Fecha : 25/06/2019
Interesado : Biotoscana Farma S.A.

Composición:

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada mL contiene 200mg de Albumina Humana

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Aumento de la presión oncótica en caso de deficiencia oncótica.

Diluido en forma de solución al 4 – 5 % para sustitución del volumen oncótico con efecto a largo plazo.

Tratamiento de la deficiencia de albúmina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

La sospecha de reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (reacción similar a un choque alérgico) requiere la interrupción inmediata de la inyección. En caso de shock, se debe instituir el tratamiento médico estándar para shock.

La albúmina se debe utilizar con precaución en condiciones en las que la hipervolemia (volumen de la sangre aumentado) y sus consecuencias o la hemodilución (dilución de la sangre) podrían representar un riesgo especial para el paciente. Ejemplos de tales condiciones son:

- insuficiencia cardiaca descompensada (deficiencia del músculo cardiaco grave)
- hipertensión (tensión arterial aumentada)
- varices esofágicas (enfermedad de los vasos de la garganta)
- edema pulmonar
- diatesis hemorrágica (aumento de la tendencia a sangrar)
- anemia grave (deficiencia grave de eritrocitos)
- anuria renal y post-renal (fallo renal)

El efecto osmótico-coloidal de la albúmina humana 200 o 250 g/l es aproximadamente cuatro veces el del plasma sanguíneo. Por lo tanto, cuando se administra albúmina altamente concentrada, se debe tener cuidado para garantizar una hidratación adecuada (suministro de líquido) del paciente. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para protegerles frente a una sobrecarga circulatoria o hiperhidratación (volumen aumentado del agua total del organismo).

Las soluciones de 200 – 250 g/l de albúmina humana son relativamente bajas en electrolitos comparación con las soluciones de 40 – 50 g/l de albúmina humana. Cuando se administra albúmina, se debe controlar el estado de los electrolitos del paciente y se deben dar los pasos adecuados para restaurar o mantener el equilibrio electrolítico.

Las soluciones de albúmina no se deben diluir con agua para inyecciones puesto que esto provocar hemólisis (destrucción de eritrocitos) en los receptores.

Si hay que sustituir volúmenes comparativamente grandes, son necesarios controles de coagulación y hematocrito. Se debe tener cuidado para garantizar la adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y tasa de perfusión no están ajustadas a la situación circulatoria del paciente. A los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea [dificultad al respirar], congestión de la vena yugular), o aumento de la

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tensión arterial, aumento de la tensión venosa o edema pulmonar, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente.

Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal contiene 125 mmol de sodio por litro. Para ser tenido en consideración por los pacientes que siguen una dieta controlada de sodio.

Embarazo y lactancia

La seguridad de Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, para uso en el embarazo humano no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados.

Sin embargo, la experiencia clínica con la albúmina sugiere que no son esperables efectos perjudiciales en el curso del embarazo, o sobre el feto y el neonato, particularmente puesto que la albúmina humana es un constituyente normal de la sangre humana. No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal con Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto a la reproducción, el desarrollo del embrión o feto, el trascurso de la gestación y el desarrollo perinatal y postnatal.

Seguridad frente a virus

Cuando se fabrican medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, se ponen en práctica determinadas medidas para evitar transmitir infecciones a los pacientes. Éstas incluyen la selección cuidadosa de los donantes de sangre y de plasma para garantizar que aquellos con riesgo de portar infecciones sean excluidos, y el análisis de signos de virus/infecciones en cada donación y en los bancos de plasma.

Los fabricantes de estos productos también incluyen etapas en la fabricación de la sangre o plasma que pueden activar o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmitir una infección no puede ser totalmente excluida. Eso también es válido para cualquier virus desconocido o nuevo o para otros tipos de infecciones.

No existen comunicaciones de infecciones de virus con albúmina fabricada según especificaciones de la Farmacopea Europea mediante procesos establecidos.

Se recomienda fuertemente que cada vez que se recibe una dosis de Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, se registre el nombre y número de lote del producto para mantener un registro de los lotes utilizados.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas están basadas en la experiencia post comercialización y han sido observadas muy raramente (<1/10,000 incluyendo comunicaciones de casos únicos):

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.

Resfriado, fiebre, náuseas, vómito, cefalea, malestar y sofoco.

- Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones de hipersensibilidad o reacciones anafilácticas alérgicas tales como sarpullido, picor, urticaria, disnea, taquicardia, bradicardia, hipotensión.

Estas reacciones podrían en casos individuales llegar tan lejos como un shock potencialmente mortal.

Las reacciones leves normalmente desaparecen rápidamente después de que la velocidad de perfusión se haya reducido o se haya detenido la perfusión. En caso de reacciones graves (p.ej. choque anafiláctico) la perfusión se debe interrumpir inmediatamente e instituir el tratamiento adecuado.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En cuanto a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Incompatibilidades

La Albúmina humana al 20 % Behring, baja en sal, no se debe mezclar con otros medicamentos (excepto los diluyentes recomendados en la sección "Posología y forma de administración"), sangre entera y eritrocitos envasados.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La concentración de la preparación de albúmina, la dosificación y la tasa de perfusión se deben ajustar a los requisitos individuales del paciente.

Posología

La dosis necesaria depende del tamaño del paciente, la gravedad del trauma o enfermedad y de las pérdidas continuas de líquido y proteínas. Se deben utilizar mediciones de suficiencia del volumen circulante y no los niveles de albúmina plasmática para determinar la dosis necesaria.

Si hay que administrar albúmina humana, se debe controlar regularmente el rendimiento hemodinámico; esto puede incluir:

- tensión arterial y pulso
- presión venosa central
- presión capilar arterial pulmonar
- diuresis
- electrolitos
- hematocrito/hemoglobina

Sobredosis

Puede ocurrir hipervolemia si la dosificación y tasa de perfusión son demasiado elevadas. A los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, dificultad al respirar, congestión de la vena yugular), o aumento de la tensión arterial, aumento de la tensión venosa central o edema pulmonar, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y se deben controlar cuidadosamente los parámetros hemodinámicos del paciente.

Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por la vía intravenosa, bien sin diluir o tras una dilución en una solución isotónica (p.ej. glucosa al 5 % o cloruro sódico al 0,9 %).

Las soluciones de albúmina no se deben diluir con agua para inyecciones puesto que esto provocar hemólisis en los receptores.

La velocidad de perfusión se debe ajustar de acuerdo con las circunstancias individuales y la indicación.

En intercambios de plasma la velocidad de perfusión se debe ajustar a la velocidad de eliminación.



Si se administran grandes volúmenes, el producto se debe calentar hasta temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su utilización.

No utilizar soluciones que estén turbias o contengan residuos (depósitos/ partículas). Esto puede indicar que la proteína es inestable o que la solución se ha contaminado.

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. 2019003951 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 2, fecha de revisión de texto Marzo 2008

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.13. AVAXIM 160 U

Expediente : 213330
Radicado : 20181223746 / 20191089411
Fecha : 14/05/2019
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:
Cada 0.5mL de suspensión contiene 160U de Virus de la Hepatitis A inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Avaxim 160U está indicado 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.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a la neomicina (que puede estar presente en cada dosis como trazas debido a su empleo durante la fabricación).

Hipersensibilidad tras una inyección previa de la vacuna.

Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda grave.

Precauciones y advertencias:

Como con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer de un tratamiento médico apropiado y de vigilar al sujeto en caso de una posible reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

AVAXIM 160 U no se ha estudiado en pacientes que presentan inmunidad disminuida.

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede producir síncope (desmayo), como reacción psicógena a la inyección con una aguja después, o incluso antes, de cualquier vacunación especialmente en adolescentes. Puede venir acompañada de varios signos neurológicos como trastornos transitorios de la visión, parestesia y movimientos tónico-clónicos de las extremidades durante la fase de recuperación. Es importante contar con medidas de prevención para evitar cualquier lesión en caso de desmayo.

Un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia puede inducir una disminución de la respuesta inmunitaria a la vacuna. Se recomienda por lo tanto, esperar la finalización del tratamiento para vacunar o bien, asegurarse de la buena protección del sujeto. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunodepresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada a pesar de que la respuesta inmune pueda ser limitada.

Dado el tiempo de incubación de la hepatitis A, la infección podría estar presente, aunque asintomática, en el momento de la vacunación. No se ha documentado el efecto de la administración de AVAXIM 160 U durante el periodo de incubación de la hepatitis A. En ese caso, puede ocurrir que la vacunación no tenga efecto sobre el desarrollo de la hepatitis A.

La utilización de esta vacuna en sujetos que tienen una afección hepática deberá ser considerada con atención, dado que no se ha efectuado ningún estudio en estos sujetos.

Como con todas las vacunas, puede no obtenerse una respuesta inmunitaria protectora en todas las personas vacunadas.

La vacuna no protege contra la infección provocada por el virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, de la hepatitis E o por otros agentes patógenos conocidos del hígado.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas se derivan de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización en el mundo.

Las reacciones adversas están clasificadas en términos de frecuencia según la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$), incluidos los casos aislados.

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas.

Frecuencia no conocida: síncope vasovagal en respuesta a la inyección.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas, vómitos, disminución del apetito, diarreas, dolores abdominales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: urticaria, erupción asociada o no de un prurito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes: mialgias, artralgias.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: astenia, dolor ligero en el lugar de inyección.

Frecuentes: fiebre leve.

Poco frecuentes: eritema en el lugar de inyección.

Raras: nódulo en el lugar de inyección.

Exploraciones complementarias

Raras: aumento de las transaminasas séricas (ligero y transitorio).

Las reacciones se informaron con menos frecuencia después de la dosis de refuerzo que después de la primera dosis.

Esta vacuna es igualmente bien tolerada tanto en sujetos seropositivos contra el virus de la hepatitis A, como en sujetos seronegativos.

Interacciones:

Se puede practicar la administración simultánea de inmunoglobulinas con esta vacuna en dos lugares separados. Las tasas de seroprotección no se modifican, pero los títulos de anticuerpos pueden ser inferiores a los obtenidos cuando esta vacuna es administrada sola.

Cuando la administración concomitante se considere necesaria, no debe mezclarse AVAXIM 160 U con otras vacunas en una misma jeringa: las otras vacunas deben administrarse en lugares diferentes con jeringas y agujas diferentes.

Dado que esta vacuna está inactivada, la asociación con otra(s) vacuna(s) inactivada(s) utilizando un lugar de inyección diferente no provoca en general interferencia.

Esta vacuna puede administrarse simultáneamente, pero en dos lugares separados, con una vacuna antitifoídica polisacárida (Typhim Vi) sin que la respuesta inmunitaria de los antígenos a una u otra sea modificada.

Esta vacuna puede ser administrada simultáneamente, pero en dos lugares separados, con la vacuna viva contra la fiebre amarilla.

Esta vacuna puede ser utilizada como refuerzo en personas que hayan sido primovacunadas con otra vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada para los sujetos a partir de los 16 años es de 0,5 ml.

La protección inicial se obtiene tras una sola inyección.

Para obtener una protección a largo plazo contra las infecciones causadas por el virus de la hepatitis A, en adolescentes a partir de los 16 años y adultos, debe administrarse una segunda dosis (refuerzo), preferentemente de 6 a 12 meses después de la primera vacunación, y puede hacerse hasta 36 meses después de la primera vacunación. Se calcula que los anticuerpos anti-VHA tienen una persistencia de varios años (durante más de 10 años) tras la segunda dosis (refuerzo).

Esta vacuna puede administrarse igualmente en dosis de refuerzo de la vacunación contra la hepatitis A en sujetos a partir de los 16 años que hayan recibido una primera inyección con la

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

vacuna combinada antitifoidea (polisacarída Vi purificada) y hepatitis A (inactivada) de 6 a 36 meses antes.

Población pediátrica

No procede

Forma de administración

Esta vacuna debe administrarse por vía intramuscular (IM). El lugar de la inyección que se recomienda es la región del deltoides.

Excepcionalmente, se podrá administrar la vacuna por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o con riesgo de hemorragia.

La vacuna no debe administrarse en el músculo glúteo dada la cantidad variable en el tejido graso de esta zona, que puede causar una variabilidad en la eficacia de la vacuna.

No inyectar por vía intravascular: comprobar que la aguja no penetra en un vaso sanguíneo.

No inyectar por vía intradérmica.

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. 2019003953 emitido mediante Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de la evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20181223746
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20181223746

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allegó alcance mediante radicado número 20191131677 del 11/07/2019.

3.7

CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, VARIOS

AUDIENCIAS Y

3.7.1

GAMO ®

Expediente:

20038763

Radicado:

2017030103 / 20181162790

Interesado:

Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección De Medicamentos Y Productos Biológicos

Composición:

Cada tableta recubierta gastrorresistente contiene 20mg de s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol

Forma farmacéutica: Tableta con cubierta enterica con película

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acerca de la solicitud del titular del registro sanitario, allegada mediante alcance No. 20181162790 del 14/08/2018, donde expresa que se autorice el cambio de la denominación genérica del principio activo s-pantoprazol sódico trihidrato equivalente s-pantoprazol a levopantoprazol, teniendo en cuenta la información farmacológica allegada y la utilidad y ventaja terapéutica de dicha sal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.7.2 ZAFIMID® 50 MG
 ZAFIMID® 100 MG**

Expediente: 20146806 / 20146805
Radicado: 20181123825 / 20181123815
Interesado: Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección De Medicamentos Y
Productos Biológicos

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 50mg de Safinamida
Cada tableta recubierta contiene 100mg de Safinamida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Solicitud: El grupo de Registros Sanitarios solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora estudiar la información presentada por el grupo de registro, en la que el titular del producto indica que la información que demuestra la seguridad y eficacia del producto de la referencia “safinamida 50mg y 100mg” ya estaba demostrada amplia y públicamente antes de la aprobación de la evaluación farmacológica del producto Xadago por parte de la Comisión Revisora de Medicamentos del Acta No. 02 de 2017 numeral 3.1.1.3 que aprobó el producto y lo declaro como nueva molécula recomendando la protección de datos. Así las cosas, solicitamos tener en consideración la información que allegamos en ese anexo, la cual ya había sido presentada previamente ante la Comisión Revisora mediante el radicado No. 2018004605 de 11/01/2018”.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que el principio activo safinamida se declaró como nueva entidad química, y a la fecha cuenta con protección de datos vigente. Si bien es cierto que existía información publicada sobre el producto en cuestión la misma no era suficiente para concluir sobre el balance riesgo beneficio por lo que fue necesario exigir información adicional, la que finalmente fue aportada por el desarrollador y permitió recomendar la aprobación de la evaluación farmacológica con declaración de nueva entidad química.

Cabe señalar que la información presentada por el interesado mediante el radicado de la referencia, se refiere a publicaciones basadas en estudios realizados por el desarrollador original del producto, en consecuencia se apoya en la información presentada por el innovador.

3.7.3 ABCERTIN®

Expediente : 20118253
Radicado : 20191158906 / 20191152315

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos conceptuar sobre los siguientes puntos:

- En el evento que el INVIMA considere que las anteriores observaciones generen una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa, y de acuerdo con el artículo 26 del Acuerdo 7 de 2017 del Consejo Directivo del INVIMA se solicita realizar una revisión de la información técnico-científica aquí aportada, y de considerarlo procedente se solicite a la Sala Especializada de Medicamentos de Síntesis Química y Biológica de la Comisión Revisora del INVIMA una nueva revisión de la evaluación farmacológica aprobada a través de las Actas 8 y 12 de 2018.

- En caso que no exista una nueva revisión de la información de evaluación farmacológica del producto ABCERTIN® con principio activo Imiglucerasa, se solicita a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos que en la fase de Evaluación Farmacéutica y Legal, se tengan en cuenta los argumentos aquí expuestos, y en el evento que se considere que existe una duda razonable sobre la seguridad, calidad y eficacia sobre el producto Abcertin® con principio activo Imiglucerasa exista un pronunciamiento al respecto sobre la autorización del Registro Sanitario.

- De acuerdo con los argumentos expuestos, en los que se aclaró que es indispensable hacer una diferencia de los productos con sustancia activa Imiglucerasa en su denominación, se solicita, en caso que el registro sanitario del medicamento Abcertin® se conceda, que se realice una distinción en la norma farmacológica en la denominación de la sustancia activa al ser las dos sustancias diferentes en el perfil de glicosilación, contenido de β -glucocerebrosidasa no humana, la oxidación y otros parámetros. Para ello se sugiere la utilización de un prefijo (generalmente letra griega) que permita claramente identificar su origen y con ello un seguimiento farmacológico.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto el interesado allego alcance al derecho de petición mediante radicado No. 20191209500 del 24/10/2019.

3.7.4 ERLEADA TABLETAS RECUBIERTAS 60 mg

Expediente : 20137853
Radicado : 2017178704 / 20181116157 / 20191083576
Interesado : Grupo de apoyo de la Comisión Revisora

Solicitud: El grupo de apoyo de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora concepto frente a:

“Estudio del Radicado 20191083576 del 06/05/2019 en el que solicita Revocatoria Directa del Artículo 3 de la Resolución 2018037618 del 31/08/2018 y de la Resolución 2019006213 del 22 de febrero de 2019. El interesado solicita sea ordenada la protección de información no divulgada y establecer que el principio activo Apalutamida es una nueva entidad química.”

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala ratifica los conceptos emitidos en el Acta No. 18 de 2018, numeral 3.1.1.9 y Acta No. 10 de 2018, numeral 3.1.1.2., teniendo en cuenta que no cumple el criterio de nueva entidad química ya que

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



las diferencias moleculares presentadas, implican cambios en la farmacocinética conservando en lo fundamental el mismo mecanismo de acción y farmacóforo (análogo estructural), con usos e indicaciones similares. Lo anterior de conformidad a lo establecido en el paragrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002 donde se establece: *“No se considerará nueva entidad química los nuevos usos o segundos usos ni las novedades o cambios sobre los siguientes aspectos: Formas farmacéuticas, indicaciones o segundas indicaciones, nuevas combinaciones de entidades químicas conocidas, formulaciones, formas de dosificación, vías de administración, modificaciones que impliquen cambios en la farmacocinética, condiciones de comercialización y empaque y en general, aquellas que impliquen nuevas presentaciones.”.*

Adicionalmente, la Sala insiste en que las modificaciones del principio activo apalutamida si bien incluyen características de potencia farmacológica no entraña una diferencia fundamental teniendo en cuenta que el blanco molecular es exactamente el mismo.

3.7.5 ERLEADA (Apalutamida)

Radicado : 20191041807
Fecha : 07/03/2019
Interesado : Lloreda Camacho

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2019 al interesado Lloreda Camacho con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto erleada (apalutamida) (Acta 18 de 2018 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.9).

3.7.6 CRYSVITA (Burosumab)

Radicado : 20191024812
Fecha : 12/02/2019
Interesado : Ultragenyx Colombia SAS

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2019 al interesado Ultragenyx Colombia SAS con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto Crsyvita (Burosumab) (Acta No. 01 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.1.2.4).

3.7.7 BLINCTYTO (Blinatumomab)

Radicado : 20191033488
Fecha : 25/02/2019
Interesado : Amgen Biotecnologica S.A.S

La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recibió en las sesiones de septiembre de 2019 al interesado Amgen Biotecnologica S.A.S con el fin de escuchar los argumentos en razón del producto BLINCTYTO (Blinatumomab) (Acta No. 03 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1).

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

3.8 ACLARACIONES

3.8.1 TOXINA BOTULINICA TIPO A

Radicado : 20191152626
Interesado : Grupo de apoyo de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora emitir concepto acerca de las indicaciones aprobadas para el principio activo Toxina Botulínica, teniendo en cuenta la siguiente información:

Actualmente, se encuentran aprobados los siguientes productos que contienen Toxina Botulínica, sin tener aprobadas indicaciones para uso proctológico:

- 1. SIAX® (Toxina Botulínica tipo A purificada de Clostridium Botulinum Cepa Hall)
- 2. BOTOX® BTX-A® 50 (Toxina Botulinica tipo A)
- 3. BOTOX® 200 U (Toxina Botulínica tipo A)
- 4. MAGNION® 100 U
- 5. MAGNION® 200 U

Así mismo, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, aprobó mediante concepto emitido en Acta No. 03 de 2013 en el numeral 3.1.3.24 la siguiente información para el principio activo Toxina Botulínica tipo A respecto al uso proctológico: Proctología: fisura anal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8.2 TILACTASA (B- GALACTOSIDASA)

Radicado : 20191152659
Interesado : Axon Pharma Colombia S.A.S

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar la correcta clasificación para un producto con principio Tilactasa (B- GALACTOSIDASA) a una concentración de 45000 ALU/15 mL, teniendo en cuenta las consideraciones de la correspondencia adjunta y, en caso de ser clasificado como medicamento, aclarar los documentos que deben presentarse teniendo en cuenta que en Europa y demás países se contempla como un complemento alimenticio.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos considera que el producto de la referencia es un medicamento teniendo en cuenta que se utiliza para una deficiencia enzimática que requeriría diagnóstico, comprobación y el tratamiento de esa deficiencia (lactasa).

Adicionalmente, dado su origen y obtención es un medicamento biológico y debe presentarse de acuerdo a la normatividad sanitaria vigente.

3.8.3. HUMULIN® 70/30

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Expediente : 46571

Radicado : 20181176968 / 20191027889 / 20191116765 / 20191134786

Interesado : Grupo de apoyo de la Comisión Revisora

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto emitido en el Acta No. 06 de 2019 numeral 3.6.3 SEMNNIMB respecto a la forma farmacéutica del producto de la referencia, de acuerdo a alcance con radicado 20191116765 del 19/06/2019, donde el interesado aclara que la forma farmacéutica del producto es suspensión inyectable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora hace la aclaración para el producto de la referencia en el ítem forma farmacéutica del Acta No. 06 de 2019, numeral 3.6.3., como sigue: forma farmacéutica: suspensión inyectable y no como se encuentra en el Acta mencionada.

3.8.4 HEPATECT®CP X 2 mL (INMUNOGLOBULINA HUMANA HIPERIMUNE CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B)

Expediente : 19966283

Radicado : 2016067320 / 2016145726

Interesado : Grupo de apoyo de la Comisión Revisora

Composición: Cada mL contiene 50UI de Proteína humana 50 g/ l de la cual por lo menos el 96% es IGG (distribución aprox. de las subclases de IGG1: 59%; IGG2: 35.0%; IGG3: 3.0%; IGG4: 3.0% inmunoglobulina a menor de 2.0 mg/ ml) con un contenido de anticuerpos contra el antígeno de superficie (HBS) del virus de la Hepatitis B de 50 UI / mL.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración de las indicaciones del producto de la referencia de acuerdo a los conceptos emitidos en Acta No. 27 de 2015 SEMPB numeral 3.3.2 y Acta No. 30 de 2016 SEMPB numeral 3.1.3.7.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos, aclara que las indicaciones para el producto de la referencia son las siguientes:

Indicaciones:

Profilaxis contra la hepatitis B en adultos y niños mayores a 2 años de edad cuando no han sido vacunados contra la hepatitis B.

Profiláctico de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B en el recién nacido de madre infectada

3.8.5 SULBUTIAMINA

Expediente : 200779

Radicado : 20191163298

Interesado : Procaps S.A

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 10 de 2018 numeral 3.1.2.2 SEMNNIMB, en el sentido de aclarar el llamado a revisión de oficio citado en el concepto del Acta No. 10 de 2018 numeral 3.1.2.2 SEMNNIMB.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que el llamado a revisión de oficio le aplica a su producto, dado que su indicación síndrome de fatiga crónica es distinta al tratamiento de las deficiencias de tiamina, tal como quedo descrito al llamado a revisión de oficio.

3.8.6 ENBREL 25MG

Expediente : 19901547
Radicado : 20191059478
Interesado : Grupo de apoyo de la Comisión Revisora

Composición:
Cada mL contiene 25mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 09 de 2019 (SEMNNIMB) numeral 3.6.4, en el sentido de señalar que el número del expediente es 19901547 y no como se encuentran en dicha acta.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara el concepto emitido en el Acta No. 09 de 2019 (SEMNNIMB) numeral 3.6.4, en el sentido de señalar que el número del expediente es 19901547 y no como se encuentran en dicha acta.

3.8.7 SYMBICORT® TURBUHALER® 160/4.5 µg/Dosis

Expediente : 19918906
Radicado : 20181241621 / 20191093345 / 20191108141
Interesado : Astrazeneca

Composición:
Cada dosis contiene 160 µg Budesonida micronizada + 4.5 µg de fumarato de formoterol dihidratado.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aclaración del concepto emitido en el Acta No. 02 de 2019 SEMNNIMB numeral 3.4.1.1, respecto a:

- Aclarar si con base en la justificación provista en el radicado No. 20181241621 de 23 de Noviembre de 2018, podemos entender que la comisión revisora está de acuerdo con la eliminación del texto del Acta No. 02 de 2017, numeral 3.6.7 de la sección de interacciones, dado que no hubo un pronunciamiento al respecto.
- Aclarar si el requerimiento incluido en el acto administrativo (Auto No. 2019005548 de 16 de Mayo, Anexo 5) que solicitó incluir el texto del Acta No. 02 de 2017, numeral

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

3.6.7 en la sección de advertencias y precauciones es procedente para el producto Symbicort® Turbuhaler® 160/4.5 µg/Dosis (Budesonida / Fumarato de formoterol) dado que dicho llamado a revisión de oficio fue omitido específicamente para los productos que contenían cobicistat y ritonavir.

- En caso que proceda la inclusión de dicho texto, por favor aclarar si este texto debe ser incluido en la sección de interacciones o en precauciones y advertencias.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de éste concepto por cuanto requiere de mayor estudio.

Siendo las 16:00 del día 26 de septiembre de 2019, se da por terminada la sesión ordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

JORGE OLARTE CARO
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZABAL
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRIGUEZ VILLANUEVA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL
Miembro SEMNNIMB

ANA MARIA PEDROZA PASTRANA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

JUDITH DEL CARMEN MESTRE ARELLANO
Directora Técnica de Medicamentos

Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018